



FACULTAD DE CIENCIAS BIOQUÍMICAS Y FARMACÉUTICAS

Universidad Nacional de Rosario

TESIS DE DOCTORADO

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS PARA USO EN
ADULTOS MAYORES: LISTA DESARROLLADA MEDIANTE LA
APLICACIÓN DEL MÉTODO DELPHI**

Presentada por:

MARTA MÓNICA MARZI

Rosario, Argentina

Año 2016

“Medicamentos potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores: lista desarrollada mediante la aplicación del método Delphi”

Marta Mónica Marzi

Bioquímica, Farmacéutica

Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas

Universidad Nacional de Rosario

Esta Tesis es presentada como parte de los requisitos para optar al grado académico de DOCTOR en CIENCIAS BIOLÓGICAS, de la Universidad Nacional de Rosario y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta u otra Universidad. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Área Matemática y en el Área Tecnología en Salud Pública, dependientes de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, durante el período comprendido entre 01/04/2012 y el 07/12/2016, bajo la dirección de la Dra. Nora Beatriz Quaglia y de la Dra. Miryam Susana Pires.

AGRADECIMIENTOS

- A la Dra. Nora Quaglia por invitarme a realizar este trabajo de Tesis bajo su dirección, brindándome sus conocimientos y su constante e incondicional apoyo.
- A la Dra. Miryam Pires por su contribución como co-directora.
- A mis tutores: Dra. Patricia Castellano y Dr. Joaquín Rodríguez.
- A los miembros del panel de expertos, sin los cuales este trabajo no habría sido posible: Dr Guillermo Di Girolamo, Dr Mariano Nuñez, Dr Juan Martini, Dr José María Puig, Dr Ignacio Demey, Dr Pedro Lipszyc, Dr Sebastián Sevilla, Dr Guido Iantorno, Dr Marcelo Loyato, Dr Roberto Diez.
- A los docentes del Departamento de Matemática y Estadística: Lucía Caraballo, Laura Piskulic, Aylén Avila, Belén Allasia, Gabriel Molina y Darío Weitz, por su colaboración y afecto.
- Al Bibliotecario Fernando Díaz Pacífico, que desde su lugar en la biblioteca de la Facultad contribuyó con la recuperación de artículos científicos imprescindibles para la ejecución de este proyecto.
- A mi familia y amigos.
- A todos los que de una u otra manera colaboraron para que esta Tesis sea posible.

MUCHAS GRACIAS !

DIVULGACIÓN

Parte de los resultados y metodología que se exponen en este trabajo de Tesis fueron publicados en Revistas Científicas y presentados en Congresos y Reuniones Científicas, según se detalla a continuación:

Publicaciones en Revistas Científicas

- “Criteria for defining consensus achievement in Delphi studies that assess potentially inappropriate medications in the elderly”. Marzi M, Pires M, Quaglia N. Rev Fac Cien Med Córdoba. 2016; 73(2):90-97.
- “Efectos adversos cardíacos de la Domperidona en pacientes adultos: Revisión Sistemática”. Marzi M, Weitz D, Avila A, Molina G, Caraballo L, Piskulic L. Rev Med Chile. 2015; 143:14-21.
- “Potentially Inappropriate Active Pharmaceutical Ingredients in the argentinian elderly: IFAsPIAM List. A Delphi study”. Marzi M, Pires M, Quaglia N. Enviado a publicar en Diciembre de 2016.

Presentaciones en Congresos y Reuniones Científicas

- “Active Pharmaceutical Ingredients acting on musculoskeletal system: potentially inappropriate use in older adults”. Marzi, Marta; Pires, Miryam; Quaglia, Nora. 4ta. Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas / RICiFa 2016. Rosario, Argentina; 27 y 28 de Octubre de 2016.
- “Antibacterianos para uso sistémico potencialmente inapropiados en adultos mayores”. Marzi Marta; Pires Miryam; Quaglia Nora. XXIII Congreso Latinoamericano de Microbiología. Rosario, Argentina; del 26 al 30 de Septiembre de 2016.
- “Identificación de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores empleando el método Delphi”. Marzi, Marta; Pires, Miryam; Quaglia,

Nora. 3ras. Jornadas Profesionales Farmacéuticas. Santa Rosa, La Pampa, Argentina; 3 de Junio de 2016.

- “Fármacos para el Sistema Cardiovascular potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores”. Marzi, Marta; Pires, Miryam; Quaglia, Nora. LX Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC). Mar del Plata, Argentina; del 18 al 21 de Noviembre de 2015.
- “Antihistamínicos para uso sistémico potencialmente inapropiados en adultos mayores”. Marzi, Marta; Leguto, Alcides; Pires, Miryam; Quaglia, Nora. XVII Congreso y XXXV Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Rosario, Argentina; del 30 de Noviembre al 1 de Diciembre de 2015.
- “Increased risk of cardiac adverse effects associated with the use of domperidone in adult population: a systematic review”. Piskulic Laura, Weitz Darío, Avila Aylén, Caraballo Lucía, Molina Gabriel, Marzi Marta. 3ª Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas / RICiFa 2014. Córdoba, Argentina; 18 y 19 de Septiembre de 2014.
- “Domperidona y riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca”. Avila Aylén, Weitz Darío, Piskulic Laura, Molina Gabriel, Caraballo Lucía, Marzi Marta. 7mo Expo Congreso Bioquímico Rosario 2014. Rosario, Argentina; del 5 al 7 de Junio de 2014.
- “Fármacos con efectos anticolinérgicos en los adultos mayores”. Marzi Marta, Pires Miryam, Quaglia Nora. XLV Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE). Mar del Plata, Argentina; del 20 al 23 de Noviembre de 2013.
- “Fármacos antidiabéticos orales potencialmente inapropiados para uso en ancianos”. Calvin Emilse, Pires Miryam, Quaglia Nora, Marzi Marta. XV Congreso y XXXIII Reunión Anual de la Sociedad de Biología de Rosario. Zavalla, Argentina; 28 y 29 de Noviembre de 2013.

ÍNDICE

RESUMEN	i
ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS	vii
NOTA	ix
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Envejecimiento y Medicamentos	1
I.2. Farmacocinética y farmacodinamia en los adultos mayores	3
I.2.1. <i>Farmacocinética</i>	3
I.2.2. <i>Farmacodinamia</i>	5
I.3. Desafíos en la prescripción de medicamentos para las personas mayores	6
I.4. Algunas herramientas desarrolladas para optimizar la prescripción ..	8
I.5. Técnicas cualitativas y de consenso aplicadas a la Investigación en Salud	10
I.6. El método Delphi	11
I.6.1. <i>Origen y características</i>	11
I.6.2. <i>Etapas básicas para el desarrollo del método</i>	12
I.6.3. <i>Algunas consideraciones acerca de la implementación del método</i>	13
II. OBJETIVOS	16
III. MATERIALES Y MÉTODOS	17
III.1. Análisis cualitativo de los diferentes criterios explícitos que definen los Medicamentos Potencialmente Inapropiados para uso en adultos mayores (Listas PIM) desarrollados en otros países e identificación de los fármacos listados que se encuentren disponibles en Argentina	17
III.1.1. <i>Búsqueda, identificación y selección de las Listas PIM</i>	17
III.1.2. <i>Análisis cualitativo de las Listas PIM y clasificación de los fármacos.</i>	17
III.2. Revisión de la literatura científica en busca de información acerca de problemas relacionados con medicamentos no incluidos en las Listas	

PIM extranjeras y que son de uso frecuente en la población Argentina de adultos mayores	18
III.2.1. Identificación de medicamentos potencialmente inapropiados disponibles en Argentina y no incluidos en listas PIM extranjeras	18
III.2.2. Revisión sistemática de publicaciones con aportes de evidencia del riesgo asociado al uso de medicamentos en los adultos mayores	19
III.3. Generación de la Lista PIM preliminar	19
III.4. Identificación y selección de los potenciales integrantes del panel de expertos	20
III.5. Pautas para la elaboración de la primera encuesta Delphi	21
III.6. Pautas para el análisis del arribo a consenso	22
III.7. Pautas para la implementación del proceso iterativo Delphi	22
III.8. Pautas para la elaboración de la Lista PIM definitiva	23
 IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	 24
 IV.1- FASE PRELIMINAR DEL MÉTODO DELPHI: Lista PIMp y Selección de los expertos	 24
IV.1-1. RESULTADOS	24
IV.1-1.1. Selección de los criterios publicados y registro de los medicamentos o grupos de medicamentos propuestos como potencialmente inapropiados para uso en los adultos mayores	24
IV.1-1.1.1. Identificación y selección de las Listas PIM	24
IV.1-1.1.2. Registro, selección y clasificación de los IFAs propuestos en las listas PIM	26
IV.1-1.2. Medicamentos de uso frecuente en Argentina, que podrían ser inapropiados en los adultos mayores y no fueron incluidos en las Listas PIM extranjeras.....	31
IV.1-1.2.1. Propuesta de medicamentos	31
IV.1-1.2.2. Domperidona: Medicamento no propuesto como potencialmente inapropiado para uso en ancianos en las listas PIM consultadas.....	33
IV.1-1.3. Lista PIM preliminar	38
IV.1-1.4. Constitución del panel de expertos	41

IV.1-2. DISCUSIÓN	43
IV.1-2.1. De la selección de los criterios publicados y de los medicamentos en ellos incluidos	43
IV.1-2.2. De los medicamentos que no fueron incluidos en las listas PIM extranjeras	44
IV.1-2.3. De la lista PIMp	46
IV.1-2.4. De la constitución del panel de expertos	48
 IV.2- ELABORACIÓN DE LAS ENCUESTAS DELPHI Y DESARROLLO DE LOS CRITERIOS PARA DEFINIR EL ALCANCE DE CONSENSO	 50
IV.2-1. RESULTADOS	50
IV.2-1.1. Encuesta de la 1º Ronda Delphi	50
IV.2-1. 2. Diseño del indicador “Proporción de acuerdos ponderados”	51
IV.2-1.3. Asignación de la ponderación w a cada par de categorías k	54
IV.2-1.4. Formulación de los criterios para definir el alcance de consenso	57
IV.2-1.5. Encuesta de la 2º Ronda Delphi	59
IV.2-1.6. Asignación de la ponderación a cada par de categorías	59
IV.2-2. DISCUSIÓN	61
 IV.3- PROCESO ITERATIVO DELPHI Y LISTA PIM DEFINITIVA	 63
IV.3-1. RESULTADOS	63
IV.3-1.1. Primera Ronda Delphi	63
IV.3-1.2. Segunda Ronda Delphi	70
IV.3-1.3. Lista PIM definitiva	75
IV.3-2. DISCUSIÓN	81
IV.3-2.1. Del proceso iterativo Delphi	81
IV.3-2.2. De la Lista PIMd	81
 V. DISCUSIÓN FINAL	 84
Aplicaciones de la Lista IFAsPIAM en la práctica farmacéutica	87
 VI. CONCLUSIONES	 90

VII. BIBLIOGRAFÍA	91
--------------------------------	-----------

ANEXOS

A.1. Lista PIM preliminar	103
A.2. Carta de invitación	131
A.3. Carta anunciando el inicio de la 1º Ronda Delphi	134
A.4. Instructivo para completar la encuesta de la 1º Ronda Delphi	135
A.5. Encuesta de la 1º Ronda Delphi	137
A.6. Carta anunciando el inicio de la 2º Ronda Delphi	144
A.7. Instructivo para completar las encuestas de la 2º Ronda Delphi	145
A.8. Encuesta 1 – 2º Ronda Delphi	147
A.9. Encuesta 2 – 2º Ronda Delphi	150

APÉNDICE

Lista IFAsPIAM	151
-----------------------------	------------

RESUMEN

El incremento de la edad del individuo está asociado con cambios en el organismo que pueden afectar la distribución, el metabolismo y la excreción de los fármacos, razón por la que los adultos mayores (AMs) constituyen una población susceptible de padecer eventos adversos relacionados con la ingesta de medicamentos tales como confusión, caídas, fracturas, constipación y depresión, entre otros. Se ha reportado que las reacciones adversas ocurren en un 5% a 35% de los pacientes geriátricos produciendo al menos el 12% de las admisiones hospitalarias y que están particularmente asociadas al uso de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) específicos y al incremento del número de medicamentos administrados. Estos medicamentos cuyo riesgo de efectos adversos excede las expectativas de beneficios clínicos, son llamados Medicamentos Potencialmente Inapropiados (PIM, acrónimo de Potentially Inappropriate Medications).

Desde hace dos décadas la comunidad científica está trabajando para determinar cuáles son los medicamentos cuyo uso debería evitarse en los AMs por ser potencialmente inapropiados (PI). Debido a las dificultades para realizar ensayos clínicos en este grupo poblacional es insuficiente la evidencia de efectos adversos y dosis óptimas que den soporte a la prescripción médica. La búsqueda del consenso de un panel de profesionales con respecto a los medicamentos que podrían ser inapropiados en AMs es un recurso útil para desarrollar criterios fiables y explícitos cuando se carece de información clínica precisa.

El método Delphi es una técnica que consiste en una consulta a un grupo de expertos en forma individual por medio de la iteración sucesiva de una encuesta. Cada iteración o ronda se retroalimenta de los resultados de la ronda anterior a fin de poner de manifiesto convergencias de opiniones y generar eventuales consensos. Esta técnica ha sido ampliamente utilizada en el ámbito de la salud aunque con muchas variantes y algunas limitaciones, en especial en relación a la constitución del panel de expertos y al análisis de las respuestas para la determinación del consenso.

En 1991, en los Estados Unidos de América (EUA), Beers y colaboradores desarrollaron criterios explícitos de medicamentos inapropiados para uso en ancianos residentes en asilos. En 1997, estos criterios se ampliaron para ser aplicados a todos los pacientes mayores de 65 años, cualquiera sea su lugar de residencia. En Canadá, McLeod y su equipo desarrollaron criterios de prácticas inapropiadas en la prescripción para ancianos que fueron publicados en 1997. Los criterios de Beers y de McLeod no se adaptan a la situación de otros países; la disponibilidad de los fármacos, los hábitos de prescripción, el nivel socioeconómico y las regulaciones del sistema de salud son diferentes de aquellas que prevalecen en EUA y Canadá. Es por ello que se han desarrollado criterios de PIM para uso en las personas mayores en diversos países alrededor del mundo y aún siguen sumándose nuevas propuestas adaptadas a las necesidades regionales. Argentina no cuenta todavía con criterios explícitos de PIM en AMs que contemplen, entre otras características que le son propias, la disponibilidad de medicamentos en el mercado local.

La situación expuesta planteó la necesidad de desarrollar una herramienta que apoye a los profesionales de la salud en la prescripción o dispensación de medicamentos al paciente anciano. Para ello, en este trabajo de tesis se propuso: 1) Identificar los medicamentos disponibles en Argentina que podrían ser inadecuados para su utilización en la población mayor. 2) Revisar críticamente la aplicación de la técnica Delphi en estudios que valoran medicamentos potencialmente inapropiados en AMs para fortalecer aspectos pasibles de optimización. 3) Construir una lista consensuada por expertos argentinos y adaptada al contexto local, que contenga los medicamentos que en los adultos mayores deberán evitarse o administrarse con precaución.

En primer lugar se construyó una lista preliminar (Lista PIMp) conteniendo 131 medicamentos considerados inapropiados en diez estudios extranjeros que emplearon la técnica Delphi. Estos medicamentos constituyen el 61% de los 215 registrados ya que los 84 restantes no se comercializan en Argentina. Junto a cada medicamento listado se incluyeron las razones que los hacen inapropiados para su uso en la población geronte. También se

investigaron medicamentos de uso frecuente en Argentina, que podrían ser inapropiados en los adultos mayores y no fueron incluidos en las Listas PIM consultadas. Domperidona, agente procinético que no se comercializa para uso terapéutico en muchos países (entre ellos EUA) fue identificado como PIM en la población geronte por sus efectos adversos cardíacos, tras una consulta a agencias sanitarias internacionales de control y regulación de medicamentos y como resultado de la realización de una revisión sistemática de la literatura científica.

La encuesta de la 1^o Ronda Delphi consistió en completar una tabla en Excel, en la que se listaron los medicamentos de la Lista PIMp y domperidona. Cada fármaco de la encuesta debía ser evaluado por los expertos según el grado de acuerdo con lo inapropiado de su uso en los AMs mediante una escala Likert con cinco categorías de respuestas y atendiendo a la información brindada en la Lista PIMp y a su propia experiencia en la práctica clínica.

Para determinar el arribo al consenso de los expertos se construyó un indicador contemplando el acuerdo por pares de evaluadores, cuya fórmula de cálculo se basó en el análisis combinatorio y al que se lo llamó “proporción de acuerdos ponderados” (Y_q). Para la ponderación se tuvo en cuenta la distancia entre las categorías de la escala Likert, según dos enfoques: a) inclusión/exclusión del fármaco en la lista PIM definitiva, según fuera o no fuera considerado inapropiado para uso en adultos mayores y b) prescripción del fármaco atendiendo a su nivel de seguridad en relación a la edad del paciente y a la existencia de alternativas terapéuticas. Se definieron tres criterios que debían ser satisfechos para el alcance de consenso en cada ítem (medicamento) de la encuesta Delphi considerando la cantidad de evaluadores, un punto de corte para Y_q y la moda estadística de la categoría asignada.

La elección de los expertos se realizó a partir de “criterios de elegibilidad” que se formularon atendiendo a estándares de experticia basados en el conocimiento (experticia epistémica) y en la actividad (experticia ejecutiva). Fueron invitados a integrar el panel de expertos 25 profesionales, aceptando 14 de ellos, pero finalmente participaron 10, quedando representadas las siguientes especialidades médicas: farmacología clínica,

medicina interna, clínica médica, cardiología, neurología, gastroenterología, geriatría y cuidados paliativos.

Como resultado de la 1º ronda Delphi se alcanzó el consenso en 73 fármacos, todos ellos valorados como PI. Algunos con la indicación de evitarse pues existen alternativas terapéuticas más efectivas y seguras (categoría A de la escala Likert), dichas alternativas fueron sugeridas por los expertos, y otros con recomendaciones para ser usados con precaución por no disponerse de alternativas más seguras (categoría B de la escala). Algunos miembros del panel propusieron fármacos que a su juicio eran inapropiados en los AMs, resultando un total de 12. Éstos, junto con los 59 en los que no se arribó a consenso, fueron evaluados en una 2º Ronda Delphi a través de una encuesta con características similares a la primera.

Tras el análisis de las respuestas de la 2º Ronda y aplicados los tres criterios definidos para determinar el consenso, en 12 fármacos (dos de los propuestos por los panelistas) no se logró el acuerdo de los expertos por no satisfacerse uno de los criterios. Los restantes fueron valorados como PI debido a su desfavorable perfil beneficio/riesgo en AMs.

El proceso iterativo Delphi se extendió desde Marzo de 2014 hasta Julio de 2015. Finalizado el mismo, cuatro medicamentos ya no se comercializaban en el país, por lo que debieron retirarse de la Lista PIM definitiva.

Los IFAs constituyentes de los medicamentos valorados como PI fueron organizados en base al Sistema de Clasificación Anatómico, Terapéutico, Químico (ATC, por sus siglas en inglés) desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, para una mejor comprensión del sitio de acción (órgano o sistema) y de la indicación terapéutica para la que fueron considerados inapropiados en los AMs. Quedó así constituida una lista conteniendo 124 IFAs y 4 grupos de IFAs, cada uno con su correspondiente código ATC, las razones del desfavorable perfil beneficio/riesgo y las alternativas terapéuticas para aquellos con valoración A de la escala Likert o las recomendaciones/precauciones de uso para los valorados con la categoría B. Esta lista de IFAs potencialmente inapropiados para uso en los AMs (Lista IFAsPIAM), contiene 12 IFAs que se utilizan para trastornos del sistema

digestivo y del metabolismo (antiespasmódicos, propulsivos, laxantes, hipoglucemiantes), 3 son agentes antitrombóticos, 16 tienen como blanco el sistema cardiovascular (antiarrítmicos, antihipertensivos, vasodilatadores), 2 grupos y 2 agentes son hormonas sexuales, 4 IFAs tienen uso urológico, 1 grupo lo constituyen hormonas hipofisiarias (somatotropina y análogos), 1 grupo y 1 agente son antibacterianos de uso sistémico, 16 IFAs actúan sobre el sistema musculoesquelético [antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), relajantes musculares], 60 son sustancias que actúan a nivel del sistema nervioso (analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos / sedantes, antidepresivos, psicoestimulantes, antivertiginosos) y 10 IFAs actúan sobre el sistema respiratorio (enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, antihistamínicos para uso sistémico).

El 30% de las sustancias incluidas en la Lista IFAsPIAM presenta actividad anticolinérgica. Estos fármacos han de evitarse o utilizarse con extrema precaución en la población geronte debido a su potencial de efectos adversos tanto a nivel periférico (constipación, sequedad bucal y ocular, midriasis, taquicardia, retención urinaria) como central (agitación, confusión, delirio, alteración cognitiva, alucinaciones). La lista IFAsPIAM contiene, entre otros, 12 AINEs y 8 benzodiazepinas (BZD). Las complicaciones del uso de AINEs en AMs pueden afectar a los sistemas gastrointestinal (ulceración, perforación), renal (insuficiencia renal), cardiovascular (edemas, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca), hematológico (anemia por pérdida de sangre) y al sistema nervioso central (mareos, vértigo, obnubilación, cefalea). Los panelistas propusieron alternativas analgésicas y antiinflamatorias y, en caso de no poder evitarse el uso de algún AINE, recomendaron utilizar dosis mínimas, por corto tiempo y con protección gástrica. El uso de ansiolíticos benzodiazepínicos, especialmente los de vida media larga, se ha asociado a efectos adversos tales como deterioro cognitivo, depresión, reacciones psiquiátricas paradójicas y sedación prolongada, con el consiguiente riesgo de caídas y fracturas. La alternativa consensuada por el panel de expertos fue utilizar una terapia ansiolítica no farmacológica o administrar una BZD de acción corta o intermedia, por breves períodos de tiempo y en bajas dosis.

En este trabajo de tesis se optimizó la metodología para el manejo de los datos obtenidos de las encuestas Delphi y se generó una lista de criterios explícitos adaptada a las condiciones locales. La Lista IFAsPIAM puede ser una valiosa herramienta para apoyar a los médicos en el cuidado de la salud del paciente anciano favoreciendo prescripciones eficientes y seguras. También, y dado que la presencia del farmacéutico en los puntos de dispensación de medicamentos es crucial para advertir y proteger a los pacientes de potenciales efectos adversos, es esperable que la Lista IFAsPIAM se constituya en una herramienta para ser utilizada de rutina en la práctica farmacéutica por ser simple y de fácil informatización.

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

AADC: Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos

AINEs: Anti Inflamatorios No Esteroideos

AM / AMs: Adulto/s Mayor/es

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica

ARA II: Antagonista de los Receptores de Angiotensina II

ATC: Anatómico, Terapéutico y Químico (por sus siglas en inglés)

AV / AVS: Arritmia ventricular / Arritmia ventricular severa

BZD / BZDs: Benzodiazepina/s

COX-2: Ciclooxygenasa 2

CYP: Citocromo P450

DDD: Dosis Diaria Definida

DeCS: Descriptores en Ciencias de la Salud

ECG: Ecocardiograma

EAM: Efectos adversos a medicamentos

EMA: European Medicine Agency

EUA: Estados Unidos de América

FDA: Food and Drug Administration

FTC: Formulario Terapéutico CONAMED

FTN: Formulario Terapéutico Nacional

IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFA / IFAs: Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s

IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina No selectivos.

IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Selectivos

Lista IFAsPIAM: Lista de Ingredientes Farmacéuticos Activos Potencialmente Inapropiados en Adultos Mayores (= Lista PIMd)

Lista PIMd: Lista PIM definitiva

Lista PIMp: Lista PIM preliminar

MSC: Muerte súbita cardíaca

OTC: “over the counter” (de venta libre)

PI: Potencialmente Inapropiado/s

PIM: Medicamentos Potencialmente Inapropiados (acrónimo de “Potentially Inappropriate Medications”)

RS / RSs: Revisión/es Sistemática/s

SNC: Sistema Nervioso Central

NOTA

Dado el extendido uso del término “medicamento” en la práctica clínica, aún cuando se quiere hacer referencia al Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), y considerando que el objetivo del presente trabajo es desarrollar una herramienta que apoye a los profesionales de la salud en la prescripción o dispensación de medicamentos a los adultos mayores, en el presente trabajo se utilizará indistintamente “medicamento”, “fármaco” e “IFA”, para hacer referencia a este último.

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1. Envejecimiento y Medicamentos

El incremento de la esperanza de vida y la disminución de la tasa de natalidad provocan profundos cambios demográficos. En casi todos los países, la proporción de personas mayores de 60 años está aumentando más rápidamente que cualquier otro grupo de edad. El envejecimiento de la población puede considerarse un éxito de las políticas de salud pública y del desarrollo socioeconómico, pero también constituye un desafío para la sociedad, que debe adaptarse a ello para mejorar al máximo la salud y la capacidad funcional de las personas mayores, así como su participación social y su seguridad (OMS, 2015)

Los cambios que constituyen e influyen el envejecimiento de un individuo son complejos. En el plano biológico, el envejecimiento está asociado con la acumulación de una gran variedad de lesiones moleculares y celulares. Con el tiempo, estas lesiones reducen gradualmente las reservas fisiológicas, aumentan el riesgo de muchas enfermedades y disminuyen en general la capacidad funcional. Pero estos cambios no son lineales ni uniformes, y solo se asocian vagamente con la edad cronológica. (OMS, 2015). Por ello es difícil establecer una edad a partir de la cual una persona es considerada adulta mayor. En la Convención Interamericana sobre la Protección de los Derechos Humanos de las Personas Mayores, liderada por Argentina, se consensuó la siguiente definición para “persona mayor”: Aquella de 60 años o más, salvo que la ley interna del país determine una edad base menor o mayor, siempre que ésta no sea superior a los 65 años. Este concepto incluye, entre otros, el de persona adulta mayor (OEA, 2015).

El envejecimiento de la población es un fenómeno mundial con características diferenciales en cuanto a prevalencia y rapidez, que dependen principalmente del nivel socioeconómico del país o región. Por ejemplo hace 150 años la población de Francia estaba constituida por un 10% de personas mayores de 60 años, en 2015 esa proporción fue del 20% (OMS, 2015). En los

países de América Latina en cambio, el grupo de 60 años y más pasó de 5,6% en 1950 a 9,9% en 2010 (CEPAL, 2011) y se estimó que en 2015 alcanzaría el 11% (CELADE, 2012). En Argentina, según el Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010, la población de adultos mayores de 60 años constituía el 14,3% de la población total y las personas de 65 años y más, el 10,2%. Ambas poblaciones con una distribución territorial heterogénea pero equivalentes entre sí, ocupando la provincia de Santa Fe el segundo lugar, precedido sólo por la provincia de Buenos Aires, con una proporción de 16,1% y 11,1% respectivamente y una prevalencia de mujeres sobre varones en ambos grupos etarios (INDEC, 2014). En 2015, el grupo de personas mayores de 60 años representaba aproximadamente el 16% de la población total del país, estimándose que en el año 2035 alcanzaría el 20%, igualando la proporción alcanzada en Francia en 2015 (CELADE, 2012).

En la población de adultos mayores hay una mayor prevalencia de enfermedades crónicas, discapacidad y dependencia que en el resto de los grupos etarios y la prescripción de medicamentos es la intervención terapéutica más frecuente realizada en la clínica médica. A menudo los adultos mayores consumen varios medicamentos a la vez para tratar enfermedades concomitantes. Se ha reportado un uso promedio de dos a cinco medicamentos recetados en forma regular y que el consumo de mas de cinco se produce en el 20 al 40% de este grupo poblacional, con prevalencia de las mujeres sobre los varones (Jorgensen y col., 2001; Kennerfalk y col., 2002; INDEC, 2014). La utilización de medicamentos en las instituciones geriátricas es significativamente mayor (Fialova y col., 2005; Pattanaworasate y col., 2010; Bergman y col., 2007; Roth y Ivey, 2005). Un estudio realizado en el Hospital Geriátrico Provincial de Rosario, donde a la persona que reside se le brinda atención integral especializada, reveló un consumo regular promedio de seis fármacos con un 56,4% de internos utilizando seis o más (Marzi y col.,2013).

Aunque los beneficios potenciales de la prescripción apropiada y monitoreada de medicamentos son incuestionables, el incremento de la edad del individuo está asociado con cambios fisiológicos que pueden alterar la acción de los fármacos, razón por la que los adultos mayores constituyen una

población susceptible de sufrir reacciones adversas. Se ha reportado que los eventos adversos asociados al consumo de medicamentos ocurren en un 5% a 35% de los pacientes geriátricos, producen al menos el 12% de las admisiones hospitalarias y están particularmente asociados con ciertas sustancias y con el incremento del número de fármacos administrados (Gray y col., 1999; Gurwitz y col., 2003; Cannon y col., 2006).

I.2. Farmacocinética y farmacodinamia en los adultos mayores

I.2.1. Farmacocinética

Absorción: El proceso normal de envejecimiento trae aparejado cambios a nivel gastrointestinal que modifican la absorción de algunos fármacos. La secreción ácida gástrica disminuye y las sustancias que requieren de un medio ácido para solubilizarse (ketoconazol, compuestos de hierro, ésteres de ampicilina) tienen dificultada su absorción. También el peristaltismo intestinal disminuye con la edad y el vaciado gástrico es más lento. Mientras que el transporte pasivo parece no modificarse, la actividad de los procesos de transporte activo disminuye afectando la absorción de sustancias tales como calcio, tiamina, leucina, vitamina B12. La absorción depende también del flujo sanguíneo gastrointestinal que puede estar disminuido en las personas de mayor edad (McLean y Le Couteur, 2004). En general, sin embargo, no existen grandes o muy importantes diferencias entre jóvenes y ancianos, pero se ha observado una mayor variabilidad interindividual en la absorción de medicamentos entre los adultos mayores (Cusack, 2004).

Distribución: La composición del cuerpo afecta el volumen de distribución de los fármacos. La cantidad total de agua corporal es entre un 10 y un 15% menor en las personas mayores respecto de las jóvenes y la masa magra también se reduce con la edad; la materia grasa o lípidos corporales, en cambio, se incrementan entre un 20 y un 40% (McLean y Le Couteur, 2004). Estos cambios disminuyen el volumen de distribución de las sustancias hidrofílicas como etanol, cimetidina, digoxina, debido a la menor masa acuosa y masa magra corporal. La dosis debe reducirse pues una dosis no ajustada puede resultar en una mayor concentración plasmática, incrementándose así el

riesgo de efectos adversos. Inversamente, las sustancias liposolubles como las benzodiazepinas de vida media larga tienen un mayor volumen de distribución en personas ancianas debido a la mayor cantidad de grasa corporal, acumulándose con el uso continuado (McLean y Le Couteur, 2004; Cusack, 2004; Klotz, 2009; Shi y Klotz, 2011).

Los transportadores plasmáticos sufren también algunos cambios en personas de edad avanzada. Por ejemplo la albúmina, que actúa como transportador de drogas ácidos débiles, disminuye su concentración en los ancianos en alrededor de un 10%. La glicoproteína ácida α_1 por el contrario tiende a aumentar con la edad. Así, los agentes ácidos débiles (fenitoína, piroxicam) se unen a la albúmina y como la concentración plasmática de ésta se halla disminuida, aumenta la fracción libre del agente, que es la farmacológicamente activa, con el riesgo de producir mayores efectos adversos. Lo contrario ocurre con las bases débiles como por ejemplo la lidocaína cuya fracción libre disminuye en aproximadamente un 40% (McLean y Le Couteur, 2004).

Metabolismo: El envejecimiento se asocia con una reducción del flujo sanguíneo hepático del 40% y una similar o ligeramente inferior reducción de la masa hepática alterándose así el metabolismo de muchas sustancias (McLean y Le Couteur, 2004). Se ha reportado que el clearance hepático de algunas sustancias puede estar reducido en más de un 30% en la vejez y que las reacciones de fase I (proceso de oxidación) mediadas por enzimas de la familia del citocromo P450 (CYP) están más afectadas que las de la fase II (proceso de conjugación), las que estarían relativamente preservadas en los ancianos (McLean y Le Couteur, 2004; Cusack, 2004; Klotz, 2009). Sustancias como los beta-bloqueantes, nitratos y antidepresivos tricíclicos que tienen efecto de primer paso en el hígado pueden tener mayor biodisponibilidad en los adultos mayores, razón por la que serían efectivas a dosis más bajas. La mayoría de las benzodiazepinas que son primero oxidadas en la fase I originando metabolitos activos y luego conjugadas en la fase II para ser eliminadas como metabolitos inactivos pueden acumularse con el consiguiente efecto de sobredosis e incremento de los efectos adversos.

Estudios realizados en microsomas hepáticos de personas ancianas sanas y estudios clínicos validados indican que no hay diferencias significativas en la cantidad y actividad de la isoforma CYP3A del citocromo P450 y que en general, la actividad del citocromo no cambia con el envejecimiento, siendo la influencia genética mucho más importante que los efectos de la edad a nivel de estas enzimas (Shi y Klotz, 2011). Se ha observado en ancianos un menor clearance hepático de sustancias tales como propranolol, imipramina, amitriptilina, verapamilo, teofilina y tolbutamida entre otras y muchos autores lo atribuyen a la disminución del flujo sanguíneo y masa hepática y a una menor permeabilidad de la membrana del hepatocito (McLean y Le Couteur, 2004; Cusack, 2004; Klotz, 2009).

Eliminación: La eliminación renal, medida con el clearance de creatinina, declina con la edad y se ha relacionado con una disminución de la filtración glomerular y de las funciones tubulares. Sin embargo, la creatinina puede no ser la sustancia apropiada para medir la tasa de filtración glomerular en los ancianos ya que la producción endógena diaria puede verse reducida como resultado de una disminución de la masa muscular y de la ingesta de carne (McLean y Le Couteur, 2004). No hay consenso respecto de cuál es la sustancia ideal para evaluar la función renal en la tercera edad ni si el envejecimiento normal afecta directamente dicha función. Se ha reportado que la tercera parte de los ancianos tienen conservada la función renal y que en las dos terceras partes de los adultos mayores la disminución de la tasa de filtración glomerular está asociada con enfermedades coexistentes tales como las cardiovasculares (McLean y Le Couteur, 2004; Shi y Klotz, 2011). Cuando se administra un fármaco con estrecho margen terapéutico a un paciente con comorbilidades que pueden alterar la función renal, se recomienda determinar la concentración sérica del ingrediente farmacéutico activo para evaluar la conveniencia de reducir la dosis y evitar así sus efectos tóxicos (McLean y Le Couteur, 2004).

1.2.2. Farmacodinamia

El envejecimiento se asocia con cambios en la respuesta de los órganos diana a nivel del receptor o post-receptor. Se hallan bien documentados los

efectos de la edad en la actividad y expresión de los receptores del sistema nervioso y del sistema cardiovascular. La sensibilidad de los receptores beta adrenérgicos disminuye ocasionando un decrecimiento de la respuesta clínica a los agentes beta-bloqueantes y a los beta-agonistas (McLean y Le Couteur, 2004). Hay una fuerte asociación entre consumo de psicofármacos en ancianos y efectos adversos tales como caídas, sedación prolongada, confusión. Se ha reportado que muchas benzodiazepinas (BZDs), antidepresivos y antipsicóticos tienen disminuida su concentración efectiva media debido a una alteración en la respuesta de sus receptores (McLean y Le Couteur, 2004; Trifiró y Spina, 2011).

Se han descrito también modificaciones de los diversos mecanismos homeostáticos con un enlentecimiento de las respuestas complejas que requieren la coordinación de diferentes sistemas orgánicos. Por ello las personas mayores son más propensas a problemas relacionados con alteraciones en los reflejos barorreceptores, el equilibrio electrolítico y la termorregulación (Valenzuela y Martinez, 2007).

I.3. Desafíos en la prescripción de medicamentos para las personas mayores

La brecha entre uso racional e irracional de medicamentos en medicina geriátrica es estrecha y las decisiones de los prescriptores son a menudo difíciles debido a la falta de evidencia o al menos de evidencia adecuada respecto a la eficacia y la seguridad de los fármacos que se utilizan en las personas mayores. A pesar de ser los mayores consumidores de fármacos, los adultos mayores son a menudo excluidos de los ensayos clínicos, razón por la que no se dispone de suficiente información acerca de efectos secundarios y dosis apropiadas en este grupo etario. En consecuencia, los pacientes de mayor edad se hallan en una posición desventajosa respecto de los pacientes más jóvenes.

Para indagar acerca de la real participación de los adultos mayores en los ensayos clínicos, las razones de su exclusión y la posibilidad de revertir la situación, la Unión Europea financió el proyecto "Increasing the Participation of

the Elderly in Clinical Trials” (PREDICT) liderado por el “Medical Research Council” e integrado por 9 países. Los investigadores de PREDICT han detectado que la edad de los participantes en los ensayos clínicos para infarto de miocardio es de 61-63 años, mientras que la edad en la que predominantemente afecta oscila entre los 74 y 78 años. Algo similar sucede con la hipertensión, la incidencia es mayor entre los 65 y 84 años pero la media de edad de los participantes en los ensayos es 63,5 años. En otras enfermedades, como el Alzheimer, existe menor variación de edad entre los participantes del estudio clínico y los afectados. Sin embargo, en patologías como la depresión, apenas existen estudios en los adultos mayores (AMs) ya que sólo entre el 9 y 11% de los ensayos clínicos de terapias antidepresivos incluye a este grupo etario. Las personas mayores toman con frecuencia antidepresivos, no obstante, muchos de estos medicamentos no se han testeado aún en participantes con las características y complicaciones que pueden presentar los ancianos (Beswick y col., 2008).

Entre los motivos de exclusión de los AMs en los ensayos clínicos se halla la dificultad para constituir grupos homogéneos y la reticencia de los ancianos a participar debido a problemas de movilidad, compromiso de la salud, responsabilidad de los cuidadores y falta de información. También constituyen otros motivos de exclusión las barreras en la comunicación frente a personas mayores con enfermedades neurológicas, la mayor probabilidad de abandono del ensayo por enfermedad o muerte acarreando más gastos a los promotores y el incremento del riesgo de efectos adversos aumentando considerablemente el precio de los seguros (Beswick y col., 2008; Bartlam y col., 2010; Cherubini y col., 2011).

Dado que los resultados de los ensayos clínicos conducidos en personas jóvenes no pueden ser extrapolados siempre a las personas de mayor edad, los médicos se enfrentan a un verdadero desafío ante la prescripción de medicamentos a un adulto mayor. Cada fármaco debe ser cuidadosamente evaluado en el contexto de la presencia concomitante de varias patologías, del consumo de varios medicamentos al momento del ingreso a la consulta médica

y de los cambios fisiológicos y en la composición corporal propios de la edad que alteran la farmacocinética y la farmacodinamia.

Puesto que el tamaño de la población mayor se está incrementando rápidamente en todo el mundo, es imperativo el desarrollo de estrategias para optimizar la prescripción en este grupo etario.

I.4. Algunas herramientas desarrolladas para optimizar la prescripción

En respuesta a este desafío muchos países han comenzado a desarrollar herramientas para una apropiada prescripción de medicamentos a los pacientes mayores. La búsqueda del consenso de un panel de expertos para definir criterios fiables es un recurso útil cuando se carece de información clínica precisa (Carreño Jaimes, 2009).

Las herramientas disponibles incluyen criterios que pueden ser explícitos o implícitos. Los criterios explícitos consisten básicamente en una lista de medicamentos que podrían ser inapropiados y sus alternativas terapéuticas disponibles, mientras que los criterios implícitos evalúan la adecuación de la prescripción a cada paciente en particular e incluyen factores tales como duplicación e interacciones entre fármacos (AGS, 2012)

Es importante diferenciar entre “Medicamentos Potencialmente Inapropiados” (PIM, acrónimo de Potentially Inappropriate Medications) y “prescripción inapropiada”. Los PIM son medicamentos cuyo riesgo de efectos adversos excede las expectativas de beneficios clínicos (Fick y col., 2008). Una prescripción, en cambio, se considera inapropiada cuando el riesgo de eventos adversos asociados es superior al beneficio clínico e incluye no sólo la indicación de PIM sino también una incorrecta dosificación, duración no apropiada del tratamiento, uso de fármacos con elevado riesgo de interacciones entre sí o con la enfermedad del paciente, duplicación de fármacos y no utilización de algún fármaco clínicamente probado como beneficioso (Rochon y Gurwitz, 1999; Hanlon y col., 1992)

Los criterios explícitos son de rápida aplicación en la práctica médica diaria pero para mantener su utilidad es necesaria una actualización regular

que tenga en cuenta la última evidencia científica disponible sobre la utilización en los pacientes mayores y la disponibilidad de fármacos en el mercado, que es específica de cada país y tiene variaciones a lo largo del tiempo. Como se mencionara anteriormente, evitar la prescripción de PIM es sólo uno de los aspectos a considerar en una adecuada farmacoterapia y más aún, en determinadas circunstancias el profesional de la salud podrá decidir indicar un PIM con el correspondiente monitoreo del paciente para controlar la aparición de efectos adversos. Por ello, los criterios explícitos resultan insuficientes para evaluar la calidad de la prescripción individual pero son muy útiles para la identificación de pacientes en riesgo de sufrir un evento adverso (Zhan y col., 2001)

Los criterios implícitos son universales y no necesitan permanente actualización. Para su aplicación el prescriptor necesita utilizar la información específica del paciente y la evidencia disponible para elaborar un juicio clínico adecuado. Estos criterios pueden ser utilizados para evaluar la prescripción, pero deberá conocerse la historia clínica del paciente, diagnóstico, tratamiento y resultados, además de conocimientos en clínica médica (Shelton y col., 2000).

En 1991, en los Estados Unidos de América (EUA), Beers y colaboradores publicaron por primera vez un conjunto de criterios explícitos de medicamentos inapropiados para uso en pacientes residentes en hogares de ancianos (Beers MH y col.1991). Consistían esencialmente en una lista de 30 fármacos para ser evitados en los adultos mayores, independientemente del diagnóstico o condición clínica del paciente. Emplearon el método Delphi modificado para obtener la opinión consensuada de un panel de 13 expertos. En 1997, estos criterios fueron ampliados con el consenso de 6 expertos, para ser aplicados a todos los pacientes mayores de 65 años, cualquiera sea su lugar de residencia y se agregó una segunda lista conteniendo medicamentos inapropiados en presencia de determinadas patologías (Beers MH. 1997). Los criterios de Beers de 1997 fueron posteriormente actualizados (Fick y col., 2003; AGS, 2012). En Canadá, McLeod y su equipo desarrollaron criterios de

prácticas inapropiadas en la prescripción para ancianos que fueron publicados en 1997 (McLeod PJ y col.1997).

Los criterios de Beers y de McLeod no se adaptan a la situación de otros países pues la disponibilidad de los fármacos, el criterio de utilización en la clínica médica, el nivel socioeconómico y las regulaciones del sistema de salud son diferentes de aquellas que prevalecen en Estados Unidos y Canadá. En países como Francia, Irlanda, Noruega y Alemania, se han desarrollado criterios de medicamentos inapropiados en ancianos teniendo en cuenta los fármacos disponibles en cada uno de ellos (Laroche y col., 2007; Gallagher y col., 2008; Rognstad y col., 2009, Holt y col., 2010).

I.5. Técnicas cualitativas y de consenso aplicadas a la Investigación en Salud

La investigación realizada en el ámbito de la salud, a diferencia de otras disciplinas, se ha basado sobre todo en estudios cuantitativos, con el propósito de medir o cuantificar hechos que testean hipótesis de trabajo. El valor de la epidemiología y la estadística en los estudios relacionados con la salud ha sido ampliamente demostrado, mientras que las técnicas de investigación cualitativa, utilizadas por tradición en psicología, en antropología, en las ciencias sociales y de la educación, debieron abrirse paso demostrando sus múltiples aplicaciones. Su introducción en el entorno sanitario se ha realizado de forma paulatina con el interés fundamental de interpretar hechos humanos y sociales en el estudio de aspectos como la organización de los servicios de salud o la relación médico-paciente, entre otros (Pinzón Pulido y col.,2008).

Mediante el uso de técnicas cualitativas y cuantitativas de forma combinada se intenta abordar situaciones complejas o demasiado amplias como para ser analizadas desde un solo punto de vista o técnica metodológica. Se trata de entender situaciones, interpretar fenómenos y desarrollar conceptos en su contexto natural, dando énfasis al significado, experiencia y opiniones de los participantes. Las técnicas cualitativas se concentran en los aspectos subjetivos y experiencias personales mientras que las cuantitativas se aproximan de forma estructurada, concluyente, explicativa y cuantificable a las

relaciones entre las variables de estudio. El valor añadido se obtiene gracias a la complementariedad de los enfoques de cada una de ellas, con el que se consigue un análisis más comprensivo de la realidad.

Actualmente y de forma cada vez más frecuente, aparecen las técnicas de consenso o técnicas de expertos como una herramienta que no puede ser clasificada entre las técnicas puramente cualitativas o cuantitativas, pero que aporta nuevas ventajas a la investigación y a la gestión. El objetivo de este tipo de técnicas es alcanzar el consenso formal de individuos, considerados expertos en el tema de estudio, sobre la base de una revisión y síntesis de la mejor evidencia disponible. Algunos ejemplos de estas técnicas son: Conferencia de consenso, Grupo nominal, Delphi (Olmos y col., 2006).

I.6. El método Delphi

I.6.1. Origen y características

El método de investigación Delphi fue desarrollado en la década de 1950 en EUA por la RAND Corporation, a partir de las investigaciones de Norman Dalkey y Olaf Helmer. Ambos miembros de la División de Matemática de la Corporación, aplicaron el método para obtener la opinión consensuada y confiable de un grupo de expertos acerca de estrategias de previsión en tecnológica militar (Dalkey y Helmer 1962). Por razones de seguridad transcurrieron diez años hasta su publicación, momento a partir del cual su aplicación tuvo una rápida expansión, tanto geográfica como temática. En una revisión bibliográfica realizada por Linstone y Turoff y publicada en el libro “The Delphi Method: Techniques and Applications”, se identificaron 489 estudios que emplearon el método Delphi hasta 1974, correspondiendo 355 (72,6%) al período 1970-1974 (Linstone y Turoff, 1975^a). Utilizado inicialmente en estudios relacionados con la toma de decisiones en el área tecnológica y empresarial se extendió su aplicación a la investigación en educación, turismo, agricultura y ciencias sociales entre otras. En el ámbito de la salud, ha sido utilizado para obtener consenso en la evaluación de tecnología, en criterios para el diagnóstico e intervenciones médicas, selección de indicadores de calidad de los servicios, establecimiento de prioridades de la investigación para varias

disciplinas y hasta en el desarrollo del plan de estudios en la educación médica (Yañez Gallardo y col., 2008; Varela-Ruiz y col., 2012; Boulkedid y col., 2011)

El nombre *Delphi* (Delfos en español) fue escogido por la RAND Corporation para hacer mención a la antigua ciudad de Grecia, famosa por los oráculos del Templo de Apolo, al que los griegos acudían para consultar sobre el desenlace de cuestiones que preocupaban.

El método Delphi permite explorar de forma sistemática y objetiva el conocimiento y experiencia de personas calificadas en el tema problema y arribar a un consenso o acuerdo de opiniones. Es definido como: “Método de estructuración de un proceso de comunicación grupal que es efectivo a la hora de permitir a un grupo de individuos, como un todo, tratar un problema complejo” (Linstone y Turoff, 1975^b).

Las características que diferencian al método Delphi de otras técnicas grupales son (Hasson y col., 2000):

Proceso iterativo y retroalimentación controlada: Los expertos participantes en el proceso deben emitir su opinión o respuestas en más de una ocasión, a través de varias rondas que llevan a estabilizar las opiniones.

Anonimato: Los participantes desconocen la autoría de cada respuesta individual ya que las consultas y devoluciones se efectúan entre el experto y el grupo coordinador, logrando una discusión controlada de las opiniones y evitando las posibles presiones de las reuniones cara a cara que podrían ser una importante fuente de sesgos.

Procesamiento estadístico de los resultados: El arribo a un consenso de opiniones se determina por un procedimiento matemático-estadístico de agregación de juicios individuales.

1.6.2. Etapas básicas para el desarrollo del método

El método Delphi es un recurso de investigación útil en temas para los que la información disponible es insuficiente, inadecuada o poco concluyente.

Suelen distinguirse tres etapas o fases fundamentales en la aplicación de la técnica (Carreño Jaimes, 2009).

Etapas Preliminar: Delimitación del tema, definición del contexto, especificación del diseño, identificación y selección de los expertos que conformarán el panel de consulta.

Etapas Exploratoria: Elaboración y aplicación de las encuestas en sucesivas rondas de forma tal que con la integración de las respuestas de la primera se formule la siguiente.

Etapas Final: Análisis del nivel de convergencia de las opiniones y elaboración de un informe final.

1.6.3. Algunas consideraciones acerca de la implementación del método

La técnica Delphi se ha aplicado con múltiples adaptaciones difiriendo entre ellas en el número de rondas, el nivel de anonimato, el número de expertos, la escala de respuestas y la puntuación asignada a cada alternativa, entre otras (Hasson y Keeney, 2011). El criterio utilizado para el análisis del nivel del consenso también es muy variable, dependiendo del objetivo del estudio, de la estadística utilizada para resumir las puntuaciones del cuestionario y del punto de corte seleccionado (Vaidya y col., 2010; Kuhn-Thiel, 2014; Beers y col., 1991; Beers, 1997; McLeod y col., 1997; Fick y col., 2003; Laroche y col., 2007; Gallagher y col., 2008; Rognstad y col., 2009; Holt y col., 2010; Mann y col., 2012; AGS, 2012)

➤ *Número óptimo de expertos*

Aunque no hay forma de determinar el número óptimo de expertos para participar en una encuesta Delphi, estudios realizados por investigadores de la RAND Corporation, señalan que si bien parece necesario un mínimo de siete expertos dado que el error disminuye notablemente por cada experto añadido hasta llegar a los siete expertos, no es aconsejable recurrir a más de 30 expertos, pues la mejora en la previsión es muy pequeña y normalmente el incremento en costo y trabajo de investigación no compensa la mejora (Dalkey y col., 1969).

➤ *Escala de respuestas*

En todos los trabajos consultados para la realización del presente estudio, la lista PIM se generó mediante la implementación del método Delphi, con o sin modificaciones. Básicamente la encuesta consistió en una lista de medicamentos con información acerca del potencial riesgo de efectos adversos en ancianos. Para la valoración de cada medicamento se empleó generalmente una escala ordinal tipo Likert con cuatro o cinco alternativas puntuadas.

Una escala Likert es empleada habitualmente cuando se diseñan cuestionarios para recabar valoraciones de aspectos que no son medibles en forma exacta. Con ella se pretende conocer la actitud de los encuestados ante un tema determinado. El cuestionario consiste en una serie de ítems o enunciados ante los cuales los individuos tienen que manifestar su grado de acuerdo o desacuerdo eligiendo una de k categorías de la escala. El número k de categorías varía normalmente entre 3 y 10, aunque la elección más conveniente desde un punto psicométrico y estadístico es entre 4 y 7 (Lozano y col., 2008).

➤ *Procesamiento estadístico de los resultados*

Las principales estadísticas utilizadas para determinar el arribo al consenso de expertos en los estudios PIM fueron medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y medidas de dispersión (desviación estándar, rango intercuartil).

La conveniencia de utilizar la media es cuestionada si las escalas utilizadas no están diseñadas a intervalos iguales, como ocurre generalmente en una escala tipo Likert (De la Rosa de Súa, 2012). El uso del rango intercuartil también ha sido criticado como inadecuado por no aportar información acerca de la distribución de las respuestas (Scheibe y col., 1975)

El tratamiento estadístico de respuestas a un cuestionario basado en una escala Likert consistiría en principio en un estudio de datos categóricos para cuyo análisis debería recurrirse a gráfico de barras o de sectores. Sin embargo, con el objeto de ampliar el conjunto de los posibles métodos de análisis se suelen codificar tales datos categóricos mediante números enteros y

se aplican métodos estadísticos para el tratamiento de datos numéricos. Ambos tratamientos resultan bastante limitados puesto que el número de valores distintos es muy pequeño; además, una codificación entera no suele reflejar las diferencias reales entre los diferentes valores ya que es abrupta y difícilmente puede captar la imprecisión subyacente a las respuestas (De la Rosa de Sáa, 2012).

Por otra parte, cuando se trata de analizar la concordancia entre observadores utilizando variables categóricas para una muestra, es usual la implementación del índice kappa el cual, básicamente, relaciona las proporciones de acuerdos encontrados entre observadores con las esperadas por azar (Fleiss y col., 2003; Abaira y Perez de Vargas, 1999). Sin embargo, este índice y sus variantes resulta útil para el estudio del conjunto muestral, mientras que en el caso de los PIM, interesa sistematizar la valoración para cada ítem (medicamento), separadamente del resto.

II. OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

II.1. General:

Desarrollar una herramienta que apoye a los profesionales de la salud en la prescripción o dispensación de medicamentos a los adultos mayores, utilizando la técnica de consenso Delphi.

II.2. Específicos:

- Identificar los medicamentos disponibles en Argentina que podrían ser inadecuados para su utilización en la población mayor.
- Revisar críticamente la aplicación de la técnica Delphi en estudios que valoran medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores para fortalecer aspectos pasibles de optimización.
- Construir una lista consensuada por expertos argentinos y adaptada al contexto local, que contenga los medicamentos que en los adultos mayores deberán evitarse o administrarse con precaución.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el logro de los objetivos se organizó el trabajo en varias etapas.

III.1. Análisis cualitativo de los diferentes criterios explícitos que definen los Medicamentos Potencialmente Inapropiados para uso en adultos mayores (Listas PIM) desarrollados en otros países e identificación de los fármacos listados que se encuentren disponibles en Argentina.

III.1.1. *Búsqueda, identificación y selección de las Listas PIM*

Se realizó una búsqueda en fuentes electrónicas consultando Medline/PubMed y la Biblioteca Virtual en Salud (BVS) sin límite de fecha ni de idioma. A través del Portal de la BVS se recuperaron registros de LILACS y SciELO. La estrategia de búsqueda consistió en la combinación de términos indexados y de términos libres [“medicación inapropiada”, “medicamentos inapropiados” (“inappropriate medication/s”), “prescripción inapropiada”, (“inappropriate prescribing”), “lista/s” (“list”), “consenso” (“consensus”) “Delphi”, “criterios explícitos” (“explicit criteria”), “ancianos”, “adultos mayores” (“elderly”, “aged”)] combinados entre sí mediante la utilización de los operadores booleanos AND, OR, NOT. La búsqueda electrónica, que finalizó en Marzo de 2013, se complementó en forma manual a partir de la revisión de las referencias bibliográficas incluidas en los artículos completos recuperados. Como criterio de selección se estableció la originalidad regional de las listas PIM y la utilización de una técnica de consenso de expertos para su desarrollo.

III.1.2. *Análisis cualitativo de las Listas PIM y clasificación de los fármacos*

Las Listas PIM recuperadas que reunieron los requisitos fijados para su selección, fueron analizadas cualitativamente con respecto a las similitudes y diferencias en los métodos y contenidos. Se registraron todos los

medicamentos incluidos, la justificación de su valoración como inapropiado, las recomendaciones de uso y las alternativas terapéuticas. Posteriormente se identificaron los fármacos que se comercializan en nuestro país, consultando vademecums de medicamentos utilizados en Argentina, entre ellos: P.R.Vademécum y K@iros, disponibles online (<http://ar.prvademecum.com/>, <http://ar.kairosweb.com/>). Se identificaron además los medicamentos que estaban listados en el Formulario Terapéutico Nacional (FTN) (COMRA, 2010) y en el Formulario Terapéutico Conamed (FTC) (CONAMED, 2011).

Cada uno de los medicamentos de las Listas PIM extranjeras, fue clasificado según el sitio de acción (órgano o sistema) de su Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), estructura química, efecto farmacológico e indicación terapéutica y se le asignó el código correspondiente acorde al Sistema de Clasificación desarrollado por la Organización Mundial de la Salud, el: *Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification* (Clasificación ATC) (http://www.whooc.no/atc_ddd_index/).

III.2. Revisión de la literatura científica en busca de información acerca de problemas relacionados con medicamentos no incluidos en las Listas PIM extranjeras y que son de uso frecuente en la población Argentina de adultos mayores.

III.2.1. *Identificación de medicamentos potencialmente inapropiados disponibles en Argentina y no incluidos en listas PIM extranjeras.*

Para la identificación de fármacos disponibles en Argentina, cuyo uso en ancianos podría ser inapropiado pero que no fueron incluidos en las listas PIM extranjeras, se utilizaron los formularios terapéuticos nacionales. Se registraron los IFAs que, hallándose en el FTN o en el FTC, pertenecieran al mismo grupo (anatómico) y subgrupo (en los diferentes niveles: químico, farmacológico, terapéutico) de las propuestas en otros países. A continuación se realizó una consulta electrónica de alertas y boletines emitidos por agencias sanitarias y entes nacionales e internacionales de control y regulación de medicamentos. Dicha consulta se centró en los fármacos identificados previamente y su

potencial riesgo de efectos adversos asociados a un incremento de la edad del paciente.

III.2.2. Revisión sistemática de publicaciones con aportes de evidencia del riesgo asociado al uso de medicamentos en los adultos mayores.

Se realizó una búsqueda en Medline usando la interfase PubMed. La estrategia de búsqueda incluyó, además del nombre del IFA, los términos MeSH “drug toxicity”, “aged”, “aged, 80 and over”, los cuales se combinaron o adjuntaron con los subtítulos que propone la base de datos, por ejemplo: (“Domperidone”[Mesh]) AND “adverse effects” [Subheading]) AND “Aged”[Mesh]. Una búsqueda similar se realizó en SciELO, LILACS y la Biblioteca Cochrane Plus a través del Portal de la BVS, utilizando los descriptores DeCS. También se hizo una búsqueda con texto libre que incluía el nombre del IFA combinado con términos que describían sus potenciales efectos adversos. Para aumentar la sensibilidad de la búsqueda se utilizaron sinónimos, términos en singular y en plural y diferentes convenciones en el deletreo, entre otras variantes. Por ejemplo: (*domperidone*) AND (*adverse* OR *side* OR *arrhythmia* OR *arrhythmias* OR “*QT prolongation*” OR “*QT interval*” OR *QT* OR *death* OR *fibrillation* OR “*torsades de pointes*”) AND (*elderly* OR *aged* OR *old*).

III.3. Generación de la Lista PIM preliminar

Con la información extraída en las etapas anteriores, se generó la Lista PIM preliminar (Lista PIMp). Los fármacos fueron organizados conforme al Sistema de Clasificación ATC para una mejor comprensión de los grupos de IFAs que comparten similar estructura química, sitio de acción, acción farmacológica e indicación terapéutica. Se construyó así una lista en la que cada sustancia, con su código ATC adjunto, contenía información de los posibles efectos adversos en los AMs, recomendaciones de uso y alternativas terapéuticas si las hubiera.

III.4. Identificación y selección de los potenciales integrantes del panel de expertos

Dado que en la literatura científica no existe acuerdo pleno con respecto a la definición de “experto”, se establecieron previamente estándares de experticia basados en el conocimiento (experticia epistémica) y en la actividad (experticia ejecutiva) (Hoffman y col., 1995; Weinstein, 1993). Los primeros se refieren a la capacidad para proveer justificaciones sólidas para un rango de proposiciones en cierto dominio, mientras los segundos, a la capacidad para ejecutar bien una habilidad de acuerdo con las reglas y virtudes de una práctica. En general, estos estándares suponen competencia profesional, pericia, capacidad para prever, evaluar, ofrecer valoraciones conclusivas y hacer recomendaciones viables.

Estándares de experticia:

- E₁.** Profesional médico con título de posgrado que incluya capacitación de base clínica o específica en farmacológica.
- E₂.** Cargo de jerarquía académica en Facultades/Escuelas de Medicina, pertenecientes a Universidades públicas o privadas acreditadas o Director de Carrera de posgrado.
- E₃.** Cargo de jerarquía en Servicios de Salud o en dependencias directas de los mismos, pertenecientes a Instituciones asistenciales públicas o privadas, debiendo ser éstas sedes de actividades docentes universitarias.
- E₄.** Cargo docente en Facultades/Escuelas de Medicina pertenecientes a Universidades públicas o privadas acreditadas.
- E₅.** Médico de planta en Servicios de Salud o en dependencias directas de los mismos, pertenecientes a Instituciones asistenciales públicas o privadas, debiendo ser éstas sedes de actividades docentes universitarias.
- E₆.** Autor de publicaciones médicas indexadas en Medline/PubMed.
- E₇.** Autor o coautor de libro de temática médica.

A partir de los estándares de experticia se formularon los “criterios de elegibilidad” de los potenciales panelistas. Los profesionales elegibles debían satisfacer al menos uno de los siguientes criterios, los cuales a su vez incluyen dos o más estándares.

Criterios de elegibilidad:

- 1) Estándares $E_1 + E_2$
- 2) Estándares $E_1 + E_3$
- 3) Estándares $E_1 + E_4 + E_6$
- 4) Estándares $E_1 + E_4 + E_7$
- 5) Estándares $E_1 + E_5 + E_6$
- 6) Estándares $E_1 + E_5 + E_7$

Tomando como base los criterios establecidos, se llevó a cabo un muestreo no probabilístico discriminado (Bottasso, 2013; Bernard, 2006). Los potenciales panelistas se identificaron contactando Unidades Académicas Universitarias del Área Salud y Centros Asistenciales de referencia, con la convicción de contar con alta chance de localizar profesionales competentes en la temática de interés para el presente trabajo. En la selección se contempló la representatividad de las diferentes especialidades médicas.

Todos los profesionales seleccionados fueron invitados a participar voluntariamente como panelistas. La conformación definitiva del panel estaría determinada por aquellos que respondieran afirmativamente la solicitud y mostraran intención firme de participar.

III.5. Pautas para la elaboración de la primera encuesta Delphi

- La encuesta contendrá, en principio, tantos ítems como medicamentos en la Lista PIM preliminar.
- Cada medicamento será valorado por los panelistas según su acuerdo o desacuerdo en que sea incluido en Lista PIM definitiva.

- Se utilizará una escala Likert con cuatro categorías de respuestas: muy de acuerdo, de acuerdo, en desacuerdo, totalmente en desacuerdo. Las abstenciones serán contempladas en una quinta categoría.
- Para cada medicamento que el evaluador considere inapropiado deberá proponerse alternativas terapéuticas más seguras o recomendaciones para ser usado con precaución en los AMs.
- Los panelistas tendrán la opción de proponer medicamentos o grupos de medicamentos que, según sus conocimientos y experiencia clínica, presenten un riesgo incrementado asociado a la edad.

III.6. Pautas para el análisis del arribo a consenso

Para definir el arribo al consenso de los expertos no se recurrirá a las estadísticas utilizadas en los estudios PIM publicados, sino que se desarrollarán criterios aplicables a cada ítem (medicamento) de la encuesta que contemplen: 1º) el número de panelistas que evalúe cada medicamento, 2º) el acuerdo por pares de evaluadores, 3º) la frecuencia de la categoría de la escala Likert más seleccionada.

Para el 2º de los criterios se construirá un indicador de la siguiente manera:

- Mediante las herramientas que brinda el análisis combinatorio se formulará una expresión para el cálculo de los grupos de pares con juicios valorativos equivalentes y del número total de pares de evaluadores posibles.
- La comparación de las alternativas valorativas se realizará asignando una ponderación a cada par de categorías de la escala Likert, la que dependerá de la distancia entre las mismas.

III.7. Pautas para la implementación del proceso iterativo Delphi

- El contacto con los panelistas y el envío de las encuestas se realizará por correo electrónico. Se utilizará el mismo medio para la recepción de las respuestas.

- Se priorizará el anonimato entre los participantes del panel, característica que diferencia al método Delphi de otras técnicas grupales de consenso.
- Finalizada la 1º Ronda Delphi se utilizará el programa Microsoft Excel para integrar toda la información obtenida y realizar el cálculo de los criterios definidos para determinar el arribo al consenso de los expertos.
- Para la 2º Ronda se elaborará una nueva encuesta con los medicamentos en los que no se arribó a consenso y los que propusieran los panelistas como PIM.
- La segunda encuesta contendrá indicaciones para la valoración de los medicamentos según sean o no sean considerados inapropiados en los AMs.
- Tras el análisis de la 2º Ronda de respuestas se evaluará la necesidad de continuar con las Rondas Delphi si no se hubiera logrado la convergencia de opiniones.

III.8. Pautas para la elaboración de la Lista PIM definitiva

- La Lista PIM definitiva se construirá al finalizar el proceso iterativo Delphi.
- Tendrá una estructura similar a la Lista PIMp pero los medicamentos listados serán los consensuados por los expertos.
- Contendrá además la información que resulte de la integración de las respuestas de los panelistas acerca de los efectos adversos más frecuentemente observados en los AMs, alternativas terapéuticas más seguras o recomendaciones para que los medicamentos listados sean usados con precaución en el paciente geriátrico.

IV. RESULTADOS y DISCUSIÓN

IV.1-

FASE PRELIMINAR DEL MÉTODO DELPHI:

Lista PIMp y Selección de los expertos

IV.1- FASE PRELIMINAR DEL MÉTODO DELPHI: Lista PIMp y Selección de los expertos

IV.1-1. RESULTADOS

IV.1-1.1. Selección de los criterios explícitos publicados y registro de los medicamentos o grupos de medicamentos propuestos como potencialmente inapropiados para uso en los adultos mayores.

IV.1-1.1.1. *Identificación y selección de las Listas PIM*

De todas las publicaciones con propuestas de listas PIM encontradas tras la búsqueda bibliográfica, ninguna tuvo origen en Argentina ni en otro país de América Latina o el Caribe.

Resultaron identificados catorce estudios que desarrollaron criterios explícitos de PIM: cinco de EUA (Beers y col.,1991; Zhan y col., 2001; Beers, 1997; Fick y col.,2003; AGS, 2012), dos de Canadá (McLeod y col., 1997; Naugler y col., 2000), uno de Francia (Laroche y col.,2007), uno de Irlanda (Gallagher y col., 2008), uno de Australia (Basger y col., 2008), uno de Noruega (Rognstad y col., 2009), uno de Alemania (Holt y col., 2010), uno de Corea (Kim y col., 2010) y uno de Austria (Mann y col., 2012).

Se trabajó con diez de las catorce listas PIM publicadas hasta Marzo de 2013. Los cuatro estudios restantes fueron excluidos por no satisfacer alguno de los requisitos fijados para su inclusión (originalidad regional, técnica de consenso). A continuación se listan los estudios excluidos y las razones de su exclusión.

- Beers y col.,1991 (EUA): Fue el primer conjunto de criterios explícitos de medicamentos inapropiados en AMs desarrollados mediante la técnica de consenso de expertos Delphi. Dado que la aplicación de estos criterios se restringía a pacientes residentes en hogares de ancianos y que posteriormente fueron actualizados y extendidos a toda la población de

AMs por el mismo primer autor Beers quien también empleó la técnica Delphi (Beers MH, 1997), se consideró que este nuevo estudio publicado en 1997 incluía y completaba al anterior.

- Zhan y col., 2001 (EUA): Siendo de EUA, el estudio se basó en criterios explícitos desarrollados en el mismo país; los autores seleccionaron 33 de los medicamentos propuestos en Beers 1997 previa encuesta a pacientes para determinar prevalencia de uso. Por otro lado, en el informe publicado se menciona utilizar la técnica Delphi modificada consultando a un panel conformado por 7 expertos pero no se explicita cómo se determina el arribo a consenso; tras la primera ronda se hizo un "resumen" de todas las respuestas, las que fueron posteriormente compartidas y sometidas a discusión por el panel completo en una conferencia.
- Naugler y col., 2000 (Canadá): Para el desarrollo de estos criterios, conocidos como IPET (Improved Prescribing in the Elderly Tool) los autores no utilizaron ninguna técnica de consenso. A partir de examinar las prescripciones de 361 pacientes geriátricos, en base a los criterios desarrollados por McLeod y col en 1997, desarrollaron una herramienta que consistió en 14 categorías de medicamentos contraindicados explícitamente o con posibles interacciones fármaco-enfermedad.
- Basger y col., 2008 (Australia): Los autores no utilizaron técnica de consenso. Basándose en guías de práctica clínica, protocolos de prescripción y experiencia personal, desarrollaron una lista de indicadores de prescripción que contempla las enfermedades más frecuentes de los australianos de edad avanzada y los medicamentos más prescritos.

Los diez estudios incluidos emplearon la técnica de consenso Delphi o Delphi modificada y desarrollaron listas PIM para toda la población de adultos mayores, con variaciones en el límite de edad para su aplicación: ≥ 65 años, ≥ 70 años, ≥ 75 años. En la Tabla 1 se describen las principales características de todos los estudios seleccionados para su inclusión en el presente trabajo. En dicha tabla, "AM" hace referencia a las personas ≥ 65 años de edad.

IV.1-1.1.2. Registro, selección y clasificación de los IFAs propuestos en las listas PIM

Se registraron 215 IFAs (o grupos de IFAs) de los cuales se excluyeron 84 por no estar presentes en medicamentos que se comercializan en Argentina (Tabla 2). Quedó un total de 131 registros que incluyen 128 IFAs y 3 grupos de IFAs (dos de los grupos corresponden a hormonas sexuales y el tercero a hormonas del crecimiento). El FTN consultado contiene 58 de ellos mientras que el FTC contiene 75 (COMRA, 2010; CONAMED, 2011). En común, ambos formularios destinados a la población en general, incluyen como esenciales 55 IFAs que la comunidad internacional considera potencialmente inapropiados (PI) para uso en los AMs.

Tabla 1. Principales características de los estudios seleccionados

Primer autor, año /origen del estudio (Nombre asignado a los criterios)	Técnica de consenso, nº de panelistas (nº de especialidades médicas representadas)	Fuentes consultadas para la elaboración de la 1º encuesta	Propuesta	Resultados
McLeod, 1997/ Canadá (Criterios de McLeod)	Delphi modificado, 32 expertos (4)	Criterios de Beers 1991 y manual médico de interacciones entre medicamentos	Establecer prácticas inapropiadas en la prescripción de medicamentos para AMs	38 prácticas inapropiadas agrupadas en 4 categorías: 1) medicamentos para el tratamiento de enf cardiovasculares, 2) psicotrópicos, 3) AINES y otros analgésicos, 4) miscelanea. Junto a cada práctica inapropiada se explicitó el riesgo para el paciente y las alternativas terapéuticas.
Beers, 1997/ EUA (Criterios de Beers 1997)	Delphi modificado, 6 expertos (2)	Criterios de Beers 1991 y libros de texto.	Actualizar y extender a toda la población de AMs los criterios explícitos de medicamentos potencialmente inapropiados desarrollados en 1991	54 criterios de uso inapropiado de medicamentos: 28 criterios independientes del diagnóstico y 35 criterios según 15 condiciones clínicas del paciente. Para algunos medicamentos se incluyen dosis y frecuencia de prescripción.
Fick, 2003 / EUA (Criterios de Beers 2003)	Delphi modificado, 12 expertos (5)	Criterios de Beers 1997, revisión de la literatura médica.	Actualizar los criterios de Beers 1997	Tabla 1: 48 medicamentos individuales o clases de medicamentos que deben evitarse independientemente del diagnóstico o condición clínica del paciente y Tabla 2: 20 enfermedades con los medicamentos que deben evitarse en pacientes con estas condiciones clínicas. Para cada ítem de las tablas se dan las razones por las cuales el medicamento es inapropiado y la fuerza de la recomendación para evitarlo.

Tabla 1. Continuación

Primer autor, año /origen del estudio (Nombre asignado a los criterios)	Técnica de consenso, nº de panelistas (nº de especialidades médicas representadas)	Fuentes consultadas para la elaboración de la 1º encuesta	Propuesta	Resultados
Laroche, 2007/ Francia (French Consensus Panel List)	Delphi, 15 expertos (5)	Criterios de Beers (1991, 1997, 2003), criterios de McLeod, guías francesas de prescripción en AMs.	Establecer una lista PIM para la población francesa de 75 años o más.	34 criterios: 29 PIM en adultos de 75 años o más y 5 criterios acerca de medicamentos que deben evitarse en condiciones clínicas específicas. Para cada medicamento se dan razones por las cuales es inapropiado y se proponen alternativas terapéuticas más efectivas y seguras.
Gallagher, 2008 / Irlanda (STOPP/ START)	Delphi, 18 expertos (5)	Formulario Terapéutico Británico, textos de farmacoterapia geriátrica, revisión de la literatura médica.	Validar una nueva herramienta de evaluación de prescripciones a AMs que incorpore criterios de PIM (STOPP) y criterios para indicaciones potencialmente apropiadas (START)	STOPP (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions) se compone de 65 criterios clínicos de prescripción potencialmente inadecuada en AMs. Cada criterio se acompaña de una justificación concisa de lo inapropiado de las prácticas. START (Screening Tool to Alert doctors to Right) consta de 22 criterios de tratamientos apropiados para enfermedades frecuentes.
Rognstad, 2009/ Noruega (NORGE)	Delphi, 57 expertos en la 1º ronda (3)	Criterios de Beers, sugerencias suecas, estudios noruegos, revisión de la literatura.	Generar una lista de criterios explícitos de prescripción farmacológica inapropiada para los pacientes de 70 años o más.	36 criterios agrupados en dos listas. 1) 21 medicamentos/dosis inapropiados, 2) 15 combinaciones inapropiadas. Ambas listas contienen una explicación concisa del riesgo asociado al uso.
Holt, 2010/ Alemania (PRISCUS List)	Delphi, 25 expertos en la 1º ronda (8)	Criterios de Beers, de McLeod, French Consensus Panel List, revisión de la literatura.	Crear una lista PIM específica para AMs de Alemania.	83 PIM en AMs, acompañados de una explicación concisa del riesgo de uso. Se incluyen alternativas terapéuticas y recomendaciones de práctica clínica para los casos en que la administración del PIM no pueda evitarse.

Tabla 1. Continuación

Primer autor, año /origen del estudio (Nombre asignado a los criterios)	Técnica de consenso, n° de panelistas (n° de especialidades médicas representadas)	Fuentes consultadas para la elaboración de la 1ª encuesta	Propuesta	Resultados
Kim, 2010/ Corea (Criterios de Corea)	Delphi, 14 expertos (4)	Criterios de Beers (1991, 1997, 2003), criterios de McLeod, criterios de Zhan.	Desarrollar una lista PIM para AMs de Corea	57 IFAs potencialmente inapropiados independientes del diagnóstico, clasificados según deban evitarse (total: 42), deban administrarse con monitoreo (13), representen un riesgo mínimo en AMs (2). Se indican los riesgos de uso y para algunos fármacos se proponen alternativas terapéuticas.
Mann, 2012/ Austria (Austrian Consensus Panel List)	Delphi modificado, 8 expertos (5)	Listas PIM internacionales (EUA, Canadá, Francia), revisión de la literatura del proyecto PRISCUS	Desarrollar una lista PIM que tenga en cuenta el mercado farmacéutico de Austria y los hábitos de prescripción de los médicos austríacos.	73 fármacos potencialmente inapropiados (independientes del diagnóstico) con la justificación de su desfavorable perfil riesgo/beneficio en AMs. Para algunos fármacos se proponen alternativas terapéuticas.
AGS, 2012/ EUA (Criterios de Beers 2012)	Delphi modificado, 11 expertos (4)	Criterios de Beers previos, revisión de la literatura científica.	Actualizar los criterios de Beers mediante una exhaustiva y sistemática revisión de la literatura científica y graduar la evidencia de problemas relacionados a los medicamentos en AMs	Tres listas principales, donde cada ítem es acompañado de una justificación concisa del desfavorable perfil riesgo/beneficio, recomendación de evitar siempre o en determinadas circunstancias, calidad de la evidencia (alta, moderada, baja) y fuerza de la recomendación. La primera lista contiene más de 140 PIM independientes del diagnóstico; en la segunda se mencionan 14 enfermedades y los medicamentos que pueden exacerbarlas; la tercera contiene 14 medicamentos que deben ser usados con precaución en AMs.

EUA: Estados Unidos de América

Tabla 2. Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en las listas PIM extranjeras y que no están presentes en medicamentos que se comercializan en Argentina.

Código ATC	Ingrediente Farmacéutico Activo	Código ATC	Ingrediente Farmacéutico Activo
A03AA08	Diciclomina (2,3,8,10)	N05AB02	Flufenazina (4,7,9,10)
A03AB06	Propantelina (2,3,8,10)	N05AB04	Proclorperazina (6)
A07DA01	Difenoxilato (1)	N05AC03	Mesoridazina (3,8,10)
A10BB06	Carbutamida (4)	N05AE02	Molindona (10)
C01AA01	Acetildigoxina (7)	N05AE05	Lurasidona (10)
C01AA08	Metildigoxina (7)	N05AF03	Clorprotixeno (6)
C01BA02	Procainamida (10)	N05AF04	Tiotixeno (10)
C01BA03	Disopiramida (1,2,3,4,8,10)	N05AH01	Loxapina (10)
C01BD04	Dofetilida (10)	N05AX07	Protipendil (9)
C01BD05	Ibutilida (10)	N05AX14	Illoperidona (10)
C01BD07	Dronedarona (9,10)	N05BA03	Medazepam (7)
C02AA02	Reserpina (1,2,3,4, 7,8,10)	N05BA11	Prazepam (4,7,9)
C02AC02	Guanfacina (4,10)	N05BA16	Nordazepam (4)
ninguno	Guanabenz (10)	N05BA18	Loflazepato etílico (4)
C02AC05	Moxonidina (4)	N05BC01	Meprobamato (2,3,10)
C02CA01	Prazosin (7,10)	N05CA02	Amobarbital (1,2,3,8,10)
C02CC02	Guanetidina (3)	N05CA03	Butobarbital (1,2,3,8,10)
C03CC01	Ácido etacrínico (3)	N05CA06	Secobarbital (1,2,3,8,10)
C04AX01	Cyclandelate (3)	ninguno	Butalbital (1,2,3,8,10)
C04AX21	Naftidrofurilo (7,9)	N05CC01	Hidrato de cloral (7,10)
C08CA04	Nicardipina (4)	N05CD01	Flurazepam (2,3,5,7,8,10)
G03BA02	Metiltestosterona (3,8,10)	N05CD02	Nitrazepam (4,5,6,7,9)
H03AA05	Desecado de tiroides (3,10)	N05CD04	Estazolam (4,10)
M01AA01	Fenilbutazona (1,2,4,7)	N05CD05	Triazolam (1,2,3,7,8,9,10)
M01AB02	Sulindac (10)	N05CD06	Lometazepam (7)
M01AB03	Tolmetina (10)	N05CD07	Temazepam (2,3,7,8,10)
M01AB08	Etodolac (10)	N05CD09	Brotizolam (7,9)
M01AE04	Fenoprofeno (10)	N05CD10	Quazepam (3,10)
M01AE12	Oxaprozin (3,8,10)	N06AA06	Trimipramina (4,5,6,7,10)
M01AG04	Ácido meclofenámico (10)	N06AA21	Maprotilina (4,5,7,9)
M03BA03	Metocarbamol (1,2,3,4,8,10)	N06AA12	Doxepina (2,3,4,5,6,7,8,9,10)
ninguno	Metaxalona (2,3,8,10)	N06AA16	Dosulepina (4,5)
M03BX07	Tetrazepam (4,7,9)	N06AA17	Amoxapina (4,5)
N02AD01	Pentazocina (1,2,3,8,10)	N06AB08	Fluvoxamina (9)
N02BA11	Diflunisal (10)	N06BA	Anfetaminas (3)
N04AA11	Bornaprina (9)	R06AA04	Clemastina (7,10)
N04AC01	Benzatropina (10)	R06AA10	Trimetobenzamida (2,3,10)
N04BC02	Pergolida (9)	R06AB06	Dexbromfeniramina (10)
N04BC03	Dihidroergocriptina mesilato (7)	R06AC04	Tripelenamina (2,3)
N05AA03	Promazina (7)	R06AE03	Ciclizina (5)
N05AA05	Triflupromazina (10)	R06AD01	Alimemazina (4,6)
N05AA06	Ciamemazina (4)	R06AX07	Tripolidina (7,10)

(1) McLeod y col., 1997, (2) Beers, 1997, (3) Fick y col., 2003, (4) Laroche y col., 2007, (5) Gallagher y col., 2008, (6) Rognstad y col., 2009, (7) Holt y col., 2010, (8) Kim y col., 2010, (9) Mann y col., 2012, (10) AGS, 2012.

IV.1-1.2. Medicamentos de uso frecuente en Argentina, que podrían ser inapropiados en los adultos mayores y no fueron incluidos en las Listas PIM extranjeras.

IV.1-1.2.1. *Propuesta de medicamentos*

En el FTN y en el FTC se detectaron 14 IFAs que, no estando en las listas PIM extranjeras, pertenecían a los mismos grupos anatómico-químico-terapéuticos de los consensuados por paneles de expertos como potencialmente inapropiadas para uso en AMs (Tabla 3).

Como se describió en “Materiales y Métodos” (sección III.2), cada uno de los IFAs listados en la Tabla 3 fue investigado en relación a sus potenciales efectos adversos en la población geronte. Las agencias sanitarias de control y regulación de la administración de medicamentos consultadas fueron:

- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) Disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/>
- Food and Drug Administration (FDA). Disponible en: <http://www.fda.gov/>
- European Medicines Agency (EMA). Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>
- Health Canada. Advisories, Warnings and Recalls. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/>
- Medicines Control Council (MCC). Disponible en: <http://www.mccza.com/>

Se consultó además la página web del Boletín de la Organización Mundial de la Salud (<http://www.who.int/bulletin/es/>) y de Institutos de Salud Pública de países latinoamericanos [Ej. Boletín del Instituto de Salud Pública de Chile (<http://www.ispch.cl/boletines/>)]

La búsqueda arrojó resultados positivos, en cuanto a incremento del riesgo de efectos adversos en la población geronte, sólo en uno de los fármacos propuestos: Domperidona.

Domperidona es un agente procinético utilizado para el tratamiento de desórdenes tales como reflujo gastroesofágico, dispepsia, constipación y otros problemas de motilidad gastrointestinal. Reduce el tiempo de reflujo postprandial, motivo por el cual se la utiliza para tratar vómitos y regurgitación (Sharkey y Wallace , 2012).

Además de domperidona, otros representantes del grupo de procinéticos son: Cisaprida y Metoclopramida. Cisaprida fue retirada del mercado de la mayoría de los países, últimamente también de Argentina, debido a su potencial de provocar arritmias cardíacas graves, a veces mortales, tales como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y torsades de pointes. Metoclopramida es un antagonista dopaminérgico que puede provocar efectos adversos extrapiramidales con el uso prolongado o en dosis elevadas. Domperidona es otro antagonista dopaminérgico pero, a diferencia de metoclopramida, no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica como para producir efectos adversos a nivel central (Sharkey y Wallace, 2012).

Durante la década del 80 se intensificó el uso de domperidona vía intravenosa para el control del vómito inducido por la quimioterapia citotóxica. Posteriores reportes sobre arritmias fatales y otros incidentes cardiotóxicos tuvieron como consecuencia la recomendación de analizar cuidadosamente la aplicación de la variante intravenosa o bien el retiro del mercado farmacéutico, como ocurrió en EUA, país donde domperidona fue prohibida para uso terapéutico en su forma intravenosa y oral (Osborne y col., 1985).

Pasados más de 30 años de aquel hecho, los alertas y boletines de las Agencias Sanitarias consultadas recientemente volvieron a advertir acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT, arritmia ventricular (AV) e inclusive muerte súbita cardíaca (MSC) asociado al uso de domperidona tanto en su forma inyectable como oral.

En Argentina se considera medicamento esencial para el tratamiento de náuseas y vómitos; la dosis oral recomendada para adultos es de 20 a 30 mg

tres o cuatro veces por día. En el Formulario Terapéutico se hace un ligera mención al riesgo de arritmias cardíacas, no recomendando el uso de la vía intravenosa, mientras que se admite como posible la vía intramuscular aunque con dudas acerca de su efectividad (CONAMED, 2011).

Tabla 3. Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFAs) presentes en Formularios Terapéuticos de Argentina y que pertenecen a los mismos grupos ATC de los incluidos en las listas PIM extranjeras.

Código ATC	IFA	Código ATC	IFA
A03BB	Metilbromuro de homatropina ^{a,b}	C07AA05	Propranolol ^{a,b}
A03FA03	Domperidona ^{a,b}	C08CA01	Amlodipina ^{a,b}
A07DA03	Loperamida ^{a,b}	C08CA06	Nimodipina ^{a,b}
B01AA03	Warfarina ^{a,b}	N04BC01	Bromocriptina ^{a,b}
B01AC04	Clopidogrel ^{a,b}	N05CD08	Midazolam ^{a,b}
B01AC06	Ac. acetilsalicílico ^{a,b}	N06AA10	Nortriptilina ^{a,b}
B03AA02	Fumarato ferroso ^{a,b}	R03DA05	Aminofilina ^{a,b}

a - IFAs Incluidas en el FTN (Formulario Terapéutico Nacional, 2010)

b - IFAs incluidas en el FTC (Formulario Terapéutico Conamed, 2011)

IV.1-1.2.2. Domperidona: Medicamento no propuesto como potencialmente inapropiado para uso en ancianos en las listas PIM consultadas.

Se realizó una Revisión Sistemática (RS) de la literatura científica con el objetivo de evaluar el riesgo de prolongación del intervalo QT, AV y MSC asociado al uso de domperidona administrada en forma oral para el tratamiento y prevención de náuseas, vómitos y reflujo gastroesofágico en la población adulta sin cáncer.

A continuación se exponen los resultados más relevantes y las conclusiones (Marzi y col., 2015).

Resultados de la búsqueda y selección de los estudios: La búsqueda electrónica produjo 66 títulos y resúmenes. Se excluyeron 43 artículos por no satisfacer criterios de elegibilidad. Se recuperaron los textos completos de los 23 remanentes. A partir de la lectura de los mismos se incorporaron 7 potenciales trabajos, dando un total de 30 artículos para una reevaluación detallada. Finalmente se excluyeron 27 artículos por tratarse de estudios en infantes, en

pacientes con cancer, exposición a domperidona intravenosa, entre otros motivos, quedando un total de tres estudios incluidos en la revisión (De Bruin y col., 2006; Johanes y col., 2010; Van Noord y col.,2010).

Características de los estudios incluidos: Los tres estudios respondieron a un diseño de casos y controles. Las características de los mismos se detallan en la Tabla 4.

Resultados de los estudios individuales: Los tres estudios revelaron asociación estadísticamente significativa entre uso corriente de domperidona oral y AV / MSC. En cambio, el uso pasado del medicamento no se asoció con ninguno de los efectos adversos mencionados.

De Bruin y col., 2006

Los autores cuantificaron el riesgo de paro cardíaco asociado con el uso de fármacos no antiarrítmicas conocidas por producir prolongación del intervalo QT. Mostraron que la razón de odds (OR) ajustada por potenciales factores de confusión dependía de la dosis, siendo 1,9 (95% IC:1,1-3,5) para dosis menores a 1 DDD (Dosis Diaria Definida) y 2,5 (95% IC:1,1-5,9) para dosis mayores. Encontraron además que el uso concomitante de dos o más medicamentos que prolongan el intervalo QT incrementaba el valor ajustado de OR a 4,8 (95% IC:1,6-14). Dado que el estudio no fue diseñado para estudiar específicamente el riesgo asociado a cada fármaco en forma individual, al informar la razón de odds ajustada para domperidona no especificaron la dosis utilizada ni la edad de los pacientes (Tabla 5).

Johannes y col., 2010

Evaluaron el riesgo combinado de arritmia ventricular severa (AVS) y MSC en pacientes que usaban domperidona y/o agentes inhibidores de la bomba de protones. En la Tabla 5 se muestra la razón de odds ajustada para los expuestos a domperidona respecto de los no expuestos a ninguno de los fármacos estudiados. Los hallazgos estadísticamente significativos correspondieron al uso corriente de domperidona, sin informarse la dosis oral administrada.

Los autores hicieron un análisis estratificado para determinar potenciales modificadores del efecto tales como edad, sexo y presencia o no de diabetes. La razón de odds ajustada para exposición corriente a domperidona comparada con no uso fue más alta y con significación estadística en los pares caso-control sin diabetes (OR:1,69; 95%IC:1,32-2,17) que con diabetes (OR:1,27; 95%IC:0,79-2,03), en los mayores de 60 años (OR:1,64; 95%IC:1,31-2,05) que en los individuos más jóvenes (OR:1,10; 95%IC:0,35-3,47) y en hombres (OR: 2,23; 95%IC: 1,59-3,13) que en mujeres (OR:1,25;95%IC:0,93-1,67).

Van Noord y col., 2010

Este estudio mostró que sólo el uso corriente de domperidona oral en dosis superiores a 30 mg/día estaba asociado a un mayor riesgo de MSC y AV no fatal, sin diferencias entre grupos de edad ni sexo (Tabla 5). La razón de odds calculada se incrementó a 54,2 (95%IC: 4,95-592,6) al excluir del análisis a los pacientes diabéticos y a 35,8 (95%IC: 3,68-347,5) si los excluidos fueron los pacientes afectados con enfermedades cardiovasculares. No pudo evaluarse específicamente el riesgo de AV debido a que no hubo pacientes expuestos a domperidona entre los pocos casos de AV confirmados.

Conclusiones: En esta revisión sistemática se encontró que la administración oral de domperidona, principalmente en dosis mayores a 30 mg/día, incrementa el riesgo de AV y MSC.

Los pacientes más susceptibles de sufrir efectos adversos cardíacos asociados a domperidona son aquellos con prolongación existente de los intervalos de conducción cardíaca, disturbios electrolíticos, desórdenes cardiovasculares, insuficiencia hepática o renal y polimedicación. Dado que los AMs representan una población de alto riesgo, la prescripción de domperidona en este grupo etario podría considerarse potencialmente inapropiada, especialmente en pacientes ambulatorios.

Tabla 4. Característica de los estudios incluidos en la Revisión Sistemática

<p>De Bruin y col., 2006</p> <p><u>Métodos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño: Estudio de casos y controles. • Fuente: Base de datos electrónica hospitalaria de pacientes admitidos en el Academic Medical Centre, Ámsterdam Holanda. • Período de estudio: Desde el 1 de enero de 1995 al 25 de diciembre de 2003. <p><u>Participantes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Casos: 140 pacientes que experimentaron paro cardíaco y necesitaron intervención del equipo de resucitación. Edad media de 59,6 años, el 65,7% del sexo masculino. • Controles: Pacientes hospitalizados en la fecha que ocurrió el evento. Cuatro controles por cada caso (560). Edad media de 47,5 años, el 48,9% del sexo masculino <p><u>Exposición</u></p> <p>Domperidona oral. Usuario corriente: evento ocurrido durante el período de prescripción de la droga; no usuario.</p>
<p>Johannes y col., 2010</p> <p><u>Métodos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño: Estudio de casos y controles, anidado. • Fuente: Base de datos electrónica Saskatchewan Health, Canadá. • Período de estudio: Desde el 1 de enero de 1990 al 31 de diciembre de 2005. <p><u>Participantes</u></p> <p>Rango de edad: 20-95 años. Edad media de 79, 4 años y el 47% del sexo masculino.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Casos: 1608 pacientes con muerte súbita cardíaca o arritmia ventricular severa. • Controles: Hasta 4 controles por cada caso (6428). <p><u>Exposición</u></p> <p>Domperidona oral. Usuario corriente: dentro de los 37 días previos al evento; usuario pasado: desde los 37 días previos y hasta un año; no expuestos: sin prescripción durante los 365 días previos.</p>
<p>Van Noord y col., 2010</p> <p><u>Métodos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diseño: Estudio de casos y controles. • Fuente: Base de datos electrónica de médicos de prácticas generales, Integral Primary Care Informarion (IPCI), Holanda. • Período de estudio: Desde el 1 de enero de 1995 al 1 de mayo de 2007 <p><u>Participantes</u></p> <p>Mayores de 18 años registrados con al menos un año completo de historia clínica.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Casos: 62 pacientes con arritmia ventricular no fatal y 1304 correspondientes a muerte súbita cardíaca. Edad media de 72,5 años, el 58% del sexo masculino. • Controles: Hasta 20 controles por caso para muerte súbita (13480) y hasta 40 controles por caso para arritmia ventricular (634). <p><u>Exposición</u></p> <p>Domperidona oral. Usuario corriente: máximo de siete días desde la última prescripción hasta la ocurrencia del evento; usuario pasado: más de siete días desde la última prescripción; no expuesto: sin prescripción de la droga.</p>

Tabla 5. Riesgo de efectos adversos cardíacos de domperidona administrada en forma oral en pacientes adultos. Resultados de los estudios individuales.

Estudio/ Autor, año	Efecto	Casos	Controles	Dosis (mg/día)	OR* ajustado (95% IC)
<i>De Bruin y col., 2006</i>	Paro cardíaco	(n=140) 7	(n=560) 15	--	4,7 (1,4-16) ^a
<i>Johannes y col., 2010</i>	Muerte súbita cardíaca/arritmia ventricular severa	(n=1608) 169	(n=6428) 481	--	1,59 (1,28-1,98) ^b
<i>Van Noord y col., 2010</i>	Muerte súbita cardíaca/arritmia ventricular	(n=1366) 6	(n=14114) 27	≤ 30	1,36 (0,37-5,04) ^c
		4	3	>30	11,02 (2,02-62,3) ^c

*Razón de Odds

a. Ajustado por edad, sexo, arritmias cardíacas, otras enfermedades cardíacas, diabetes mellitus, enfermedades pulmonares, número total de drogas utilizadas, uso concomitante de drogas antiarrítmicas, potasio sérico, calcio, magnesio, creatinina y bilirrubina.

b. Ajustado por condición médica, exposición corriente a medicamentos (drogas que prolongan el intervalo QT clase 1 y/o 2, inhibidores del CYP3A4) e indicadores de cuidados de la salud.

c. Ajustado por insuficiencia cardíaca, tipo de seguro médico, inhibidores del CYP3A4, drogas inhibidoras de hERG, laxantes, digoxina, diuréticos, corticosteroides, agonistas beta-adrenérgicos.

IV.1-1.3. Lista PIM preliminar

La lista PIMp quedó constituida por 131 ítems: 128 IFAs (sin incluir domperidona) y 3 grupos de IFAs. Se decidió no incluir domperidona pues sería presentada en la encuesta a los expertos como fármaco para ser evaluado de manera especial y previa lectura del artículo de revisión de sus efectos adversos cardíacos (Marzi y col., 2015).

Los 131 ítems de la lista PIMp quedaron organizados, según el Sistema de Clasificación ATC, en 9 niveles anatómicos (1º nivel, indicado con una letra del alfabeto) y 24 niveles terapéuticos (2º nivel, indicado con un número de dos cifras). Dentro de cada nivel terapéutico, los IFAs fueron reclasificados en los tres niveles restantes. Algunos IFAs, en virtud de sus propiedades terapéuticas, pueden tener más de un código. En la lista PIMp se los identificó con el código correspondiente a la indicación terapéutica que podría ser inapropiada en los AMs. En la Tabla 6 se presenta un esquema de la distribución de los IFAs según los dos primeros niveles.

Clasificados y organizados los IFAs, la lista PIMp se completó con la información extraída de las herramientas seleccionados en relación a posibles efectos adversos en ancianos, recomendaciones de uso y alternativas terapéuticas. En la Tabla 7 se exponen, a modo de ejemplo, cuatro IFAs tal como fueron presentados en la Lista PIMp, la cual consta completa en el Anexo 1 (A.1).

Tabla 6. Distribución de los Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en la Lista PIMP según los dos primeros niveles del Sistema de Clasificación ATC.

Nivel anatómico	A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO	
Subgrupo terapéutico	A02. Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos. A03. Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino. A06. Laxantes. A10. Fármacos usados en diabetes.	15 IFAs
Nivel anatómico	B. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS	
Subgrupo terapéutico	B01. Agentes antitrombóticos. B03. Preparados antianémicos.	4 IFAs
Nivel anatómico	C. SISTEMA CARDIOVASCULAR	
Subgrupo terapéutico	C01. Terapia cardíaca. C02. Antihipertensivos. C04. Vasodilatadores periféricos. C07. Agentes beta-bloqueantes. C08. Bloqueantes de canales de calcio.	16 IFAs
Nivel anatómico	G. SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES	
Subgrupo terapéutico	G03. Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital. G04. Productos de uso urológico.	6 IFAs y 2 grupos
Nivel anatómico	H. PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCLUYENDO HORMONAS SEXUALES	
Subgrupo terapéutico	H01. Hormonas hipofisiarias e hipotalámicas y sus análogos	1 grupo
Nivel anatómico	J. ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO	
Subgrupo terapéutico	J01. Antibacterianos para uso sistémico	1 IFA
Nivel anatómico	M. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO	
Subgrupo terapéutico	M01. Productos antiinflamatorios y antirreumáticos M03. Relajantes musculares	19 IFAs
Nivel anatómico	N. SISTEMA NERVIOSO	
Subgrupo terapéutico	N02. Analgésicos N03. Antiepilépticos N04. Antiparkinsonianos. N05. Psicofármacos N06. Psicoanalépticos	56 IFAs
Nivel anatómico	R. SISTEMA RESPIRATORIO	
Subgrupo terapéutico	R03. Agentes contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias R06. Antihistamínicos para uso sistémico	11 IFAs

IFAs: Ingredientes Farmacéuticos Activos

Tabla 7. Ilustración de la estructura de la Lista PIM preliminar.

Clasificación ATC		ALGUNAS JUSTIFICACIONES	RECOMENDACIÓN, PRECAUCION	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
Niveles y subniveles	Ingrediente Farmacéutico Activo [código ATC]			
C. SISTEMA CARDIOVASCULAR				
C02 Antihipertensivos				
C02A Agentes antiadrenérgicos de acción central				
C02AB Metildopa	Metildopa ^{a,b} [C02AB01/02] (2,3,4,7,8,9,10)	Alto riesgo de hipotensión ortostática (4,7,9,10), bradicardia (3,4,7,8,10), sedación (4,7,9), depresión (3,8) síncope (4).	Monitorear la función cardiovascular (7). Evitar siempre ya que existen alternativas más seguras (8). No utilizar de rutina para el tratamiento de la hipertensión (10).	Otro antihipertensivo (4,7), excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4).
C02AC Agonistas del receptor de imidazolidina	Clonidina ^{a,b} [C02AC01] (3,4,7,8,9,10)	Alto riesgo de efectos adversos sobre el SNC (3,4,7,8,9,10); puede producir bradicardia (9,10), hipotensión ortostática (3,4,8,9,10), sedación (4,7), síncope (4), alteración cognitiva (7,9).	Utilizar una dosis inicial baja (mitad de la habitual) y aumentarla monitoreando la función cardiovascular y los efectos sobre el SNC (7). Evitar como antihipertensivo de primera línea (10).	Otro antihipertensivo (4,7,8), excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4), inhibidores de ECA, bloqueantes AT1, diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes, antagonistas de calcio (7).
	Rilmenidina [C02AC06] (4)	Los ancianos son más susceptibles a hipotensión, bradicardia, síncope, sedación (4).		Otro antihipertensivo, excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4).
C02C Agentes antiadrenérgicos de acción periférica				
C02CA Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos	Doxazosina ^b [C02CA04] (3,7,8,10)	Riesgo de hipotensión (3,7,8,10), sequedad de boca (3,7,8), problemas urinarios (3,7,8), efectos sobre el SNC (vértigo, somnolencia), enfermedad cerebrovascular y cardiovascular (7).	Monitorear la función cardiovascular, los efectos en la micción y sobre el SNC (7). No recomendado como tratamiento de rutina para hipertensión, hay alternativas con superior perfil riesgo-beneficio (10).	Otro antihipertensivo (7,8); ej.inhibidores de ECA, bloqueantes AT1, diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes, antagonistas de calcio (7).

Ingredientes farmacéuticos activos incluidos en: a. Formulario Terapéutico Nacional, b. Formulario Terapéutico CONAMED.

(1) McLeod y col., 1997, (2) Beers, 1997, (3) Fick y col., 2003, (4) Laroche y col., 2007, (5) Gallagher y col., 2008, (6) Rognstad y col., 2009, (7) Holt y col., 2010, (8) Kim y col., 2010, (9) Mann y col., 2012, (10) AGS, 2012. ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina, AT1: Receptor de la Angiotensina II del tipo 1, SNC: Sistema Nervioso Central

IV.1-1.4. Constitución del panel de expertos

Identificados los potenciales panelistas, conforme a los criterios de elegibilidad establecidos (sección III.4), se convocaron 25, cubriendo un rango de 15 especialidades médicas. Todos fueron invitados a participar como miembros del panel de expertos mediante una carta enviada por correo electrónico el 7 de Agosto de 2014 (Anexo 2; A.2). En ella se presentó la problemática que dio origen al proyecto de investigación, título del proyecto, objetivos, unidad académica de radicación e integrantes. El e-mail incluía además un archivo adjunto con información acerca del método Delphi y del grado de avance del proyecto.

De los 25 profesionales invitados, 6 no respondieron el e-mail, tampoco después de reenviada la invitación y 5 médicos no aceptaron participar por razones particulares (Figura 1). El panel de expertos quedó en un principio integrado por 14 miembros, quedando así representadas las siguientes especialidades:

Clínica Médica	Farmacología	Medicina Interna
Cardiología	Psiquiatría	Neurología
Gastroenterología	Neumonología	Hematología
Geriatría y Gerontología	Reumatología	Cuidados Paliativos

A continuación se mencionan las Unidades Académicas y/o Instituciones Asistenciales de pertenencia:

Unidades Académicas

- Facultad de Medicina - Universidad de Buenos Aires (Buenos Aires)
- Facultad de Medicina - Universidad Nacional de Rosario (Rosario)
- Escuela de Medicina - Universidad Austral (Buenos Aires)
- Medicina - Universidad de Ciencias Empresariales y Sociales (Buenos Aires)

- Medicina - Facultad de Medicina y Cs. de la Salud - Universidad Abierta Interamericana (Rosario)

Instituciones Asistenciales

- Hospital Fernández (Buenos Aires)
- Hospital de Gastroenterología Dr. C. B. Udaondo (Buenos Aires)
- Hospital Universitario Austral (Buenos Aires)
- Hospital Nacional Posadas (Buenos Aires)
- Instituto de Investigaciones Metabólicas (Buenos Aires)
- Hospital de Clínicas José de San Martín (Buenos Aires)
- Instituto de Neurociencias de Buenos Aires (Buenos Aires)
- FLENI (Buenos Aires)
- Hospital Geriátrico Provincial de Rosario (Rosario)

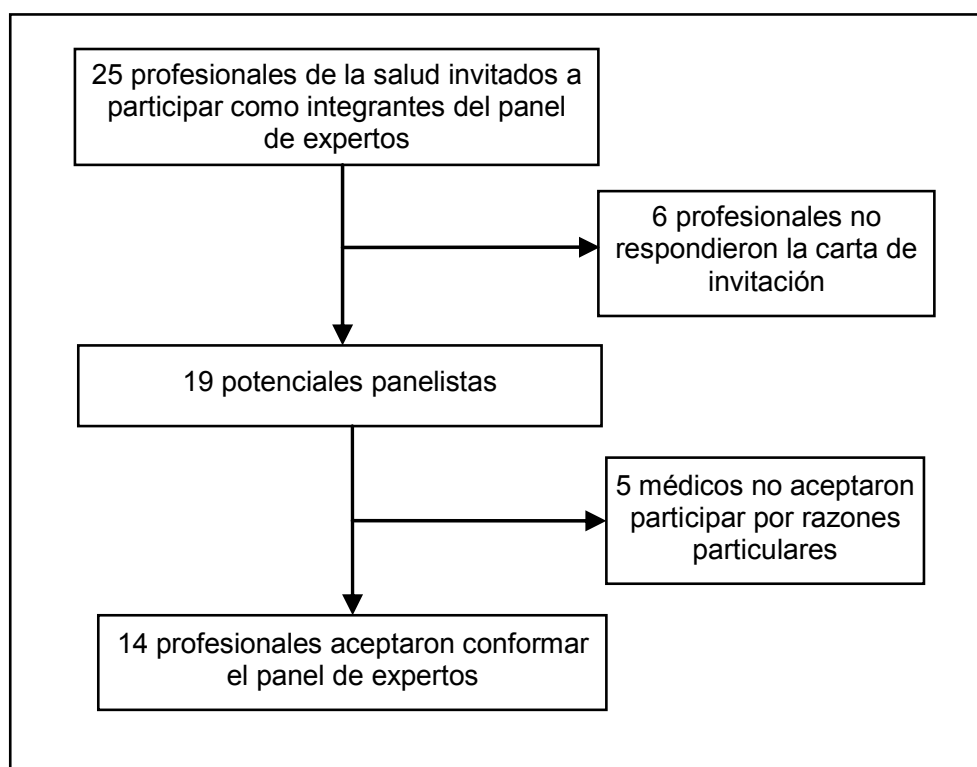


Figura 1. Constitución del Panel de Expertos

IV.1-2. DISCUSIÓN

IV.1-2.1. De la selección de los criterios publicados y de los medicamentos en ellos incluidos.

La selección de los criterios de Beers en sus tres actualizaciones (1997, 2003 y 2012) impresiona otorgar una representación muy fuerte a la opinión norteamericana en lo que respecta al apropiado uso de medicamentos en los AMs, pero se hizo por varias razones. En primer lugar, los criterios 2003 y 2012 incorporan medicamentos a la lista propuesta en 1997. En segundo lugar, los fármacos que han sido propuestos en las tres actualizaciones fueron evaluados como PI por tres paneles de expertos diferentes, otorgándoles fuerza de recomendación como inapropiados en AMs. En tercer lugar, dado que los criterios se elaboran en base a los medicamentos vigentes en el mercado al momento del estudio, se consideró que fármacos retirados del mercado norteamericano y en consecuencia de la última actualización de los criterios de Beers, podrían comercializarse aún en Argentina. Por último, los hábitos de prescripción influyen en la elaboración de los criterios y, medicamentos ampliamente administrados a los AMs en un período de tiempo pueden llegar a ser prácticamente ignorados en otro y viceversa, pero estos cambios de hábito pueden diferir entre un país y otro. Por ejemplo, en la actualización 2012 de los criterios de Beers, a la lista de medicamentos a evitar independientes de la condición clínica del paciente, se incorporaron todos los antipsicóticos de 1era y 2da generación, antiarrítmicos clase 1a, 1c y III, además de otros 36 medicamentos (algunos de los cuales no se comercializan en Argentina), pero se retiraron 12 medicamentos que estaban en la lista PIM de 2003, aunque sin informar el motivo. Algunos de estos últimos fueron: propoxifeno, que también estaba en los criterios de 1997 y fue propuesto como PI en NORGEP-2009 (Noruega); bisacodilo y cáscara sagrada, propuestos ambos en los criterios de Corea-2010 y en French consensus panel list-2007 y el primero en Austrian consensus panel list-2012; fluoxetina, que consta en PRISCUS list-2010 (Alemania) y en los criterios de Corea; sulfato ferroso (en dosis >325 mg/día) que también había sido propuesto como PI por Beers en 1997.

IV.1-2.2. De los medicamentos que no fueron incluidos en las listas PIM extranjeras.

Los boletines emitidos por las Agencias Sanitarias de control y regulación de la administración de medicamentos difunden información acerca de los reportes de casos de efectos adversos a medicamentos (EAM) recibidos por el Sistema de Farmacovigilancia. Dicha información es fundamental para iniciar estudios que reúnan toda la evidencia disponible con el objetivo de contribuir a la toma de decisiones médicas y de política pública sanitaria.

Las Revisiones Sistemáticas (RSs) son investigaciones científicas en las cuales la unidad de análisis son los estudios originales primarios. Dichas revisiones son esenciales para sintetizar la información científica disponible e incrementar la validez de las conclusiones de estudios individuales y constituyen una herramienta fundamental para la práctica de una medicina basada en la evidencia (Ferreira Gonzállez y col., 2011). Sin embargo, realizar una RS de calidad que aborde los EAM en los adultos mayores, o disponer de ella, no es una tarea sencilla (Golder y col., 2006).

Las RSs de la Colaboración Cochrane, conocidas por ser de muy alta calidad, se centran principalmente en los ensayos clínicos aleatorizados, los cuales proporcionan información fiable del efecto de la intervención, pero muy poca información de los efectos adversos, principalmente los poco frecuentes o los que se observan a largo plazo (Loke y col., 2011). Más aún, en la mayoría de los ensayos clínicos los adultos mayores son excluidos y los resultados obtenidos en personas jóvenes no pueden ser extrapolados siempre a las personas de mayor edad, razón por la cual la disponibilidad de evidencia de EAM y de dosis apropiadas en ancianos es todavía menor (Beswick y col., 2008).

Realizar una RS de EAM, principalmente si la población de interés son los AMs, requiere la inclusión de estudios observacionales tales como estudios de cohortes, de casos y controles, transversales, serie de casos e incluso informe de casos. El problema de realizar una RS con estos estudios primarios es el alto riesgo de sesgo que conllevan debido a la debilidad de sus diseños, al potencial sesgo de selección y de confusión del cual todos estos estudios

son sospechosos y a la heterogeneidad en la información de los resultados (Loke y col., 2011).

En la RS de los efectos cardíacos de domperidona (Marzi y col., 2015) sólo tres estudios, todos ellos observacionales y con diseño de casos y controles, pudieron ser incluidos por reunir los requisitos de calidad establecidos. Para la evaluación del riesgo de sesgo de dichos estudios se elaboró una herramienta específica para el diseño metodológico empleado, que incluía los siguientes ítems: descripción de la fuente de datos, definición del evento, identificación y verificación de los casos, cegamiento de la exposición en la selección de los casos, selección de los controles, descripción temporal de la exposición (reciente/pasada), identificación y análisis de los factores de confusión. A cada ítem cuatro autores en forma independiente le asignaron una valoración en relación al riesgo de sesgo: bajo, alto, incierto. Si el ítem fue informado en forma completa y el requisito implícito en él se cumplía satisfactoriamente, la valoración asignada fue “bajo riesgo de sesgo”. Si el ítem fue informado en forma completa y el requisito se cumplió en forma poco satisfactoria o no se cumplió, la valoración asignada fue “alto riesgo de sesgo”. Si no se proporcionó información, el riesgo se valoró como “incierto” (The Cochrane Collaboration, 2001).

Las diferencias observadas entre los estudios en los valores de las razones de odds, pueden explicarse por conjunción de varios factores que han contribuido a la heterogeneidad de los estudios incluidos impidiendo el cálculo de una medida resumen. Entre estos factores cabe mencionar la definición y/o selección de los casos, las variables utilizadas para ajustar las razones de odds y para realizar el análisis estratificado, la magnitud de la exposición al medicamento y la edad de los pacientes.

Un hallazgo relevante de Johannes y col. en relación a la edad de los pacientes que usan domperidona fue que los mayores de 60 años están expuestos a un incremento del riesgo de AVS y MSC. De Bruin y col. demostraron que el riesgo de paro cardíaco asociado a la administración oral de domperidona se incrementa con el uso concomitante de medicamentos que prolongan el intervalo QT y también con aquellos que inhiben la vía metabólica

de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 pues, dado que domperidona es metabolizada también por esta vía, producen un incremento de los niveles plasmáticos de domperidona aumentando su toxicidad. Puesto que el consumo concomitante de varios fármacos es frecuente en los adultos mayores, el hallazgo de De Bruin y col. también contribuye a asociar el uso de domperidona en esta población con un riesgo incrementado de efectos adversos cardíacos.

En Argentina, la dosis oral recomendada en adultos para náuseas y vómitos es de hasta 120 mg/día repartidas en tres o cuatro tomas (CONAMED, 2011), habiéndose reportado que dosis mayores a 30 mg/día produce un incremento del riesgo de AVS y MSC [OR: 11,02 (202-62,3)] (Van Noord y col., 2010). Domperidona no aparenta ser una alternativa terapéutica de menor riesgo que cisaprida o metoclopramida para el tratamiento de problemas de motilidad gastrointestinal en los adultos mayores. Es importante que los profesionales de la salud informen al Sistema de Farmacovigilancia los casos de sospecha de efectos adversos cardíacos asociados al uso de domperidona y que los organismos reguladores de la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos controlen que los prospectos del medicamento incluyan información actualizada sobre el riesgo de AVS y MSC.

Por lo expuesto y, dado que domperidona es un IFA que se encuentra solo o combinado con otros IFAs en productos que se comercializan en Argentina bajo distintos nombres (EUCITON, MOTILIUM, MOPERIDONA, ECUAMON, etc) para administración tanto oral como inyectable, se consideró pertinente someterlo a la evaluación del panel de expertos en la 1º Ronda Delphi. Dado que domperidona no fue incluida en las Listas PIM extranjeras, se decidió no incluirla en la lista PIMp, sino presentarla en la encuesta en un apartado especial.

IV.1-2.3. De la lista PIMp

Algunas de las listas PIM en las que se basó este estudio presentan los fármacos sin ningún orden o estructura (Beers, 1997; Fick y col., 2003; Rognstad y col., 2009), mientras que otras lo hacen según la indicación

terapéutica aunque no en forma rigurosa ya que algunos IFAs están agrupados atendiendo a sus efectos colaterales (ej: anticolinérgicos) y subagrupados (a veces) según la indicación terapéutica (McLeod y col., 1997; Laroche y col., 2007; Holt y col., 2010; Kim y col., 2010; Mann y col., 2012). En los criterios de Beers 2012 de PIM independientes del diagnóstico o condición clínica del paciente, algunos IFAs están agrupados por categoría terapéutica, otros por sistema fisiológico y a su vez subagrupados por estructura química o indicación terapéutica; hay fármacos que no están incluidos en ningún grupo (ej. Isoxsuprina) y se presentan listas complementarias que individualizan agentes mencionados como subgrupo terapéutico en la lista principal (ej. antipsicóticos de 1º y 2º generación) (AGS, 2012). A diferencia de todos los anteriores, los criterios STOPP están organizados, aunque no en su totalidad, por sistemas fisiológicos (Gallagher y col., 2008).

La organización de los IFAs en la lista PIMp del presente estudio responde a la intención de ofrecer una herramienta estructurada de manera que los ingredientes con mayor similitud en su estructura química, indicación terapéutica y órgano blanco se encuentren próximos y puedan ser fácilmente identificados por los profesionales conocedores de este conjunto de características. El Sistema de Clasificación ATC de la Organización Mundial de la Salud, también llamado “Internacional”, asigna un código a cada IFA con una estructura formada por 5 niveles y expresada por 7 dígitos alfanuméricos. Este Sistema de Clasificación satisface los requisitos establecidos para organizar la lista PIMp pues todas las características antes mencionadas están definidas hasta el 4º nivel e identificadas por los primeros 5 dígitos, los últimos 2 dígitos corresponden al 5º nivel e individualizan cada IFA.

El sistema de clasificación ATC se actualiza constantemente y los códigos asignados a cada IFA son permanentes, si una sustancia deja de utilizarse, el código libre no se emplea para nuevos IFAs. Al mismo tiempo, como la clasificación está perfectamente estructurada, el código del IFA es del tipo “inteligente” o estructurado, de forma que define las características farmacoterapéuticas de la sustancia: dos IFAs con códigos similares tendrán características e indicaciones similares (Siles Gutiérrez y col., 2002). Es

importante destacar, para la lectura e interpretación de la lista PIMp que, cuando una sustancia se usa para dos fines completamente diferentes, se consideran como IFAs diferentes con códigos ATC diferentes; un ejemplo en este sentido es el ácido acetilsalicílico que, usado como analgésico su código es N02BA01 y como antiagregante plaquetario es B01AC06. Además, todos los ingredientes activos que componen una especialidad farmacéutica constituyen para el Sistema ATC un único IFA, por ello las asociaciones tienen también su propio código, por ejemplo: para ácido acetilsalicílico y corticoesteroides el código es M01BA03, mientras que para ácido acetilsalicílico combinado con inhibidores de la bomba de protones es B01AC56. Por último, aunque la clasificación ATC es muy completa, existen IFAs que cabrían denominarse “endemismos” pues su uso está limitado a un determinado país o sector geográfico, como ejemplo próximo se tiene metilbrumuro de homatropina.

IV.1-2.4. De la constitución del panel de expertos

En los informes de los estudios Delphi cuyas características más significativas se exponen en la Tabla 1, la condición de “experto” no se explicita, excepto en los criterios de Beers, donde se hace mención a la experiencia, juicio, práctica clínica y autoría de publicaciones en el área. La mayoría de los estudios, en cambio, informan que la selección se realizó contemplando la representación de las especialidades médicas más relevantes.

Un estudio realizado por investigadores de la RAND Corporation señala que si bien parece necesario un mínimo de siete expertos para lograr un consenso confiable, dado que el error disminuye notablemente por cada experto añadido hasta llegar a los siete expertos, no es aconsejable recurrir a más de 30 expertos, pues la mejora en la previsión es muy pequeña y normalmente el incremento en costo y trabajo de investigación no compensa la mejora (Dalkey y col., 1969). Atendiendo a la aceptación de los expertos invitados para ser consultados en relación al presente trabajo, 14 miembros duplicaría el mínimo recomendado para el logro de un consenso confiable. Además, la amplia cobertura de especialidades médicas que quedaron

incluidas junto a los criterios de elegibilidad empleados, contribuirán a la fiabilidad de las respuestas.

IV.2-

ELABORACIÓN DE LAS ENCUESTAS DELPHI y DESARROLLO DE LOS CRITERIOS PARA DEFINIR EL ALCANCE DE CONSENSO

IV.2- ELABORACIÓN DE LAS ENCUESTAS DELPHI Y DESARROLLO DE LOS CRITERIOS PARA DEFINIR EL ALCANCE DE CONSENSO

IV.2-1. RESULTADOS

IV.2-1.1. Encuesta de la 1º Ronda Delphi

La Encuesta consistió en completar una Tabla en Excel, en la que se listaron los medicamentos de la “Lista PIM preliminar” y domperidona. Por cada fármaco propuesto había un espacio en blanco que el panelista debía completar con una valoración que, según una escala Likert, asignaba a la siguiente afirmación:

“MEDICAMENTO POTENCIALMENTE INAPROPIADO para uso en adultos mayores, independiente del diagnóstico o condición clínica del paciente”.

La escala Likert contenía 4 categorías ordenadas según el nivel decreciente de acuerdo con la afirmación enunciada: A, B, D, E. Se incluyó una quinta categoría, C, para contemplar la posibilidad de abstención y evitar que el espacio destinado a la valoración quedara en blanco. A esta categoría se le asignó la letra C para que quedara ubicada en la posición central de la escala, marcando la diferencia entre las categorías A y B que equivalen a la inclusión del fármaco en la lista PIM definitiva, de las categorías D y E que lo excluyen.

Escala Likert

- A. Muy de acuerdo.** El uso de este medicamento debe evitarse pues hay alternativas terapéuticas más seguras.
- B. De acuerdo.** Debería evitarse pero no hay alternativas terapéuticas más seguras. Sugiero administrarlo con precaución.
- C. Neutral.** No tengo opinión sobre este medicamento.
- D. En desacuerdo.** El riesgo de uso en ancianos es comparable con el riesgo en adultos jóvenes.

E. Totalmente en desacuerdo. Medicamento con alto margen de seguridad.

Por cada medicamento listado en la Tabla había además tres espacios adicionales que el encuestado debía completar, con las *alternativas terapéuticas* más seguras si su valoración fuera “A”, con sugerencias de *recomendaciones/precauciones* si su valoración fuera “B” y con *observaciones* si lo considerara pertinente. Se solicitó también a los panelistas que propusieran medicamentos que, según sus conocimientos y experiencia, consideraran potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores y no estuvieran incluidos en la lista enviada.

IV.2-1. 2. Diseño del indicador “Proporción de acuerdos ponderados”

Para definir el alcance de consenso por cada ítem de la encuesta, se desarrolló un indicador contemplando el “acuerdo por pares de evaluadores” de la siguiente manera (Abaira y Perez de Vargas, 1999):

Sea

q : medicamento de la lista PIM clasificado por cada evaluador en una categorías de la escala likert

k : número de categorías ordinales de la escala

M : número de expertos que integran el panel

N_q : número de panelistas que valoraron el medicamento q ($N_q \leq M$)

n_k : número de evaluadores que clasifican el medicamento q en la k -ésima categoría

w_{ij} : peso correspondiente al acuerdo-desacuerdo entre las categorías i y j , con las condiciones: $w_{ii} = 1$; $0 \leq w_{ij} < 1 \quad \forall i \neq j$; $w_{ij} = w_{ji}$

Para el medicamento q , el número de acuerdos ponderados es:

$$X_q = \sum_{i=1}^k w_{ii} \cdot C(n_i, 2) + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i}^k w_{ij} \cdot n_i \cdot n_j , \quad \text{siendo } C(n_i, 2) \text{ las combinaciones}$$

de n_i elementos formando subgrupos de 2 elementos.

Como el número de posibles pares de clasificación para el medicamento q es $C(N_q, 2)$, la *proporción de acuerdos ponderados* para dicho medicamento es:

$$Y_q = \frac{X_q}{C(N_q, 2)} = \frac{\sum_{i=1}^k w_{ii} \cdot C(n_i, 2) + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i}^k w_{ij} \cdot n_i \cdot n_j}{C(N_q, 2)} =$$

$$= \frac{\frac{1}{2} \cdot \sum_{i=1}^k w_{ii} \cdot n_i \cdot (n_i - 1) + \sum_{i=1}^k \sum_{j>i}^k w_{ij} \cdot n_i \cdot n_j}{\frac{N_q \cdot (N_q - 1)}{2}} \quad [1]$$

$$= \frac{\sum_{i=1}^k w_{ii} \cdot n_i \cdot (n_i - 1) + 2 \cdot \sum_{i=1}^k \sum_{j>i}^k w_{ij} \cdot n_i \cdot n_j}{N_q \cdot (N_q - 1)}$$

luego:

$$Y_q = \frac{\sum_{i=1}^k \sum_{j=1}^k w_{ij} \cdot n_i \cdot n_j - N_q}{N_q \cdot (N_q - 1)} \quad [2]$$

siendo $\sum_{i=1}^k w_{ii} \cdot n_i = \sum_{i=1}^k n_i = N_q$

Cabe aclarar que la categoría C no está contemplada dentro de la numeración k dado que corresponde a las abstenciones.

El peso w correspondiente al acuerdo-desacuerdo entre los pares de categorías de la escala Likert se asignó teniendo en cuenta la distancia entre las mismas como indicador de disimilitud.

En general se da el nombre de distancia o disimilitud entre dos puntos i, j (categorías, objetos, individuos) a una medida, indicada por $d(i, j)$, que mide el nivel de semejanza entre ambos puntos, en relación a un cierto número de características cuantitativas y/o cualitativas. El valor $d(i, j)$ es siempre no

negativo y cuanto mayor sea este valor mayor será la diferencia entre los puntos i y j .

Toda distancia debe verificar, al menos, las siguientes propiedades:

$$d(i,j) > 0 \text{ (no negatividad)}$$

$$d(i,i) = 0$$

$$d(i,j) = d(j,i) \text{ (simetría)}$$

Si los puntos están alineados se verifica además:

$$d(i,j) = d(i,t) + d(t,j), \text{ siendo } t \text{ un punto entre } i \text{ y } j.$$

Se consideró que las k categorías de la escala Likert se hallan alineadas, de modo que, fijada la distancia máxima D entre las categorías extremas, la ponderación correspondiente al acuerdo entre las categorías i y j (w_{ij}) se obtuvo calculando la diferencia entre D y la distancia entre las mismas:

$$w_{ij} = D - d(i,j)$$

El procedimiento empleado para la elección del punto de corte del indicador consistió en:

- Calcular la mínima *proporción de acuerdos ponderados* (Y_q^*) para el menor número de panelistas que podrían evaluar un medicamento (N_q^*).
- Promediar Y_q^* con el máximo valor que puede asumir el indicador ($Y_q = 1$).
- Sumar 0,100 unidades al promedio obtenido para asegurar la separación entre *alcanzado/no alcanzado* el acuerdo por pares.

$$\frac{1 + Y_q^*}{2} + 0,100$$

Para resumir la valoración según la escala Likert de los medicamentos en los que se logró el acuerdo por pares, se eligió la moda estadística de la categoría como medida de tendencia central.

IV.2-1.3. Asignación de la ponderación w a cada par de categorías k

En primer lugar se determinó la distancia $d(i,j)$ entre cada par de categorías de la escala fijando la distancia máxima en $D = 1$, para después calcular la ponderación $w(i,j)$ correspondiente como el complemento de $d(i,j)$ respecto de D .

La cuantificación de la distancia se realizó atendiendo al enunciado consultado en la encuesta y a las categorías propuestas en la escala. Se contemplaron dos enfoques diferentes (Figura 2):

I. Inclusión/exclusión del fármaco en la lista PIM definitiva, según fuera o no fuera considerado inapropiado para uso en adultos mayores.

II. Prescripción del fármaco atendiendo a su nivel de seguridad en relación a la edad del paciente y a la existencia de alternativas terapéuticas.

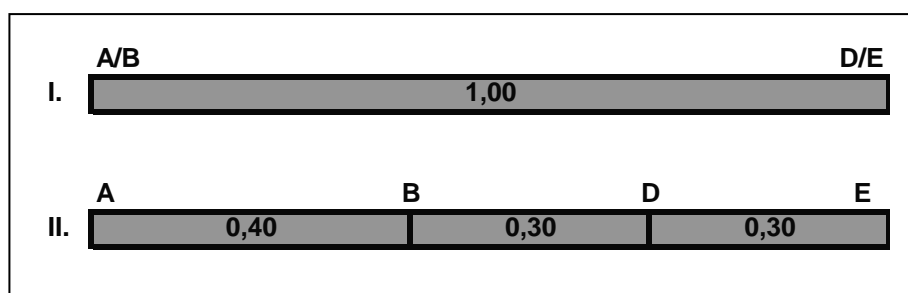


Figura 2. Distancias entre las categorías de la Escala Likert

Según el primer enfoque, no habría distancia (distancia 0) entre las categorías A y B por un lado y las categorías D y E por el otro. En cambio entre las categorías A, B y D, E la distancia se consideró máxima e igual a 1 (Tabla 8.a)

Atendiendo al segundo enfoque, se determinaron las siguientes distancias (Tabla 8.b):

Distancia entre A y B: 0,40. La valoración B indica que el fármaco debe prescribirse con precaución en los adultos mayores por no existir alternativas más seguras. La valoración A, en cambio, indica que debe evitarse la prescripción del fármaco pues hay alternativas terapéuticas más seguras.

Distancia entre A y D: 0,70. La valoración D indica que el riesgo de uso del medicamento es el mismo en adultos jóvenes y en adultos mayores, por lo tanto se prescribirá atendiendo a las precauciones habituales, sin reconocimiento del riesgo incrementado por la edad.

Distancia entre A y E: 1. Es la máxima distancia dado que los medicamentos de la categoría A no se prescribirán en el adulto mayor mientras que los de la categoría E serán prescritos como todo medicamento considerado con alto margen de seguridad.

Distancia entre B y D: 0,30. Ambas valoraciones consideran que el fármaco puede prescribirse atendiendo a su nivel de seguridad, pero la categoría B reconoce además un riesgo incrementado con la edad, no así la categoría D.

Distancia entre B y E: 0,60. El medicamento de la categoría B se prescribirá con precaución en los adultos mayores dado que no existen alternativas más seguras, en cambio la categoría E lo considera un medicamento con alto margen de seguridad para cualquier población.

Distancia entre D y E: 0,30. Los medicamentos de la categoría D y E se prescribirán en el adulto mayor igual que en los jóvenes, aunque la valoración D reconoce que el medicamento puede ser poco seguro.

Tabla 8.a. Distancias entre las categorías con enfoque en la inclusión/exclusión del fármaco como potencialmente inapropiado en adultos mayores.

	A	B	D	E
A	0	0	1	1
B	0	0	1	1
D	1	1	0	0
E	1	1	0	0

Tabla 8.b. Distancias entre las categorías con enfoque en la prescripción del fármaco atendiendo al nivel de seguridad en relación a la edad del paciente y a la existencia de alternativas terapéuticas.

	A	B	D	E
A	0	0,40	0,70	1
B	0,40	0	0,30	0,60
D	0,70	0,30	0	0,30
E	1	0,60	0,30	0

Finalmente se obtuvo un único valor $d(i,j)$ entre cada par de categorías promediando las distancias asignadas según los dos enfoques contemplados separadamente. (Tabla 9).

Tabla 9. Distancias promedio

	A	B	D	E
A	0	0,20	0,85	1
B	0,20	0	0,65	0,80
D	0,85	0,65	0	0,15
E	1	0,80	0,15	0

La ponderación $w(i,j)$ resultó de restar de la unidad cada valor de distancia:

$$w_{ij} = 1 - d(i,j)$$

Quedó así conformada una tabla de doble entrada con las ponderaciones correspondientes a cada par de categorías, para ser utilizada en el cálculo de la *proporción de acuerdos ponderados* por pares de evaluadores (Y_q) (Tabla 10).

Tabla 10. Ponderación asignada a los pares de categorías

	A	B	D	E
A	1	0,80	0,15	0
B	0,80	1	0,35	0,20
D	0,15	0,35	1	0,85
E	0	0,20	0,85	1

Se consideró que hubo acuerdo entre los evaluadores en los medicamentos con una *proporción de acuerdos ponderados* mayor o igual que 0,800 ($Y_q \geq 0,800$); este punto de corte se obtuvo conforme a lo explicitado en la sección IV.2-1.2.

IV.2-1.4. Formulación de los criterios para definir el alcance de consenso

Para definir el alcance de consenso en cada ítem (medicamento) de la encuesta de la 1º Ronda Delphi, se adoptaron tres criterios:

- a- Cantidad de evaluadores: no inferir al 60% de los integrantes del panel ($0,6.M \leq N_q \leq M$).
- b- Proporción de acuerdos ponderados: mayor o igual que 0,800.
- c- Moda estadística de la categoría: frecuencia no inferior al 60%.

Se consideró alcanzado el consenso si eran satisfechos los tres criterios. Aquel medicamento con al menos un criterio no satisfecho sería reevaluado en una 2º Ronda Delphi.

En la tabla 11 se expone, a modo de ejemplo, una lista de seis medicamentos sometidos a la evaluación de diez panelistas. En ella se muestra la valoración asignada y los resultados obtenidos del análisis de la 1º Ronda Delphi.

Como puede observarse, para la valoración de indometacina uno de los 10 panelistas utilizó la categoría C (abstención), resultando en 9 el número real de evaluadores para este medicamento (90%) y por lo tanto el criterio “a” fue satisfecho pues superó el mínimo exigido.

Para obtener la proporción de acuerdos ponderados se programó en Excel la fórmula [1]. A continuación se muestra el cálculo de Y_q realizado en forma manual para indometacina. Asignando a las categorías A, B, D, E los números 1, 2, 3 y 4 respectivamente se tiene que $n_1 = 6$, $n_2 = 3$, $n_3 = 0$, $n_4 = 0$. Siendo $N_q = 9$ y consultando la tabla de las ponderaciones resulta:

Según la fórmula [1]:
$$Y_q = \frac{1 \cdot \frac{6.5}{2} + 1 \cdot \frac{3.2}{2} + 0,80 \cdot 6.3}{\frac{9.8}{2}} = 0,900$$

Según la fórmula [2]:
$$Y_q = \frac{1.6.6 + 1.3.3 + 0,80.6.3 + 0,80.6.3 - 9}{9.8} = 0,900$$

Dado que $Y_q \geq 0,800$, el criterio “b” también fue satisfecho.

Por último, la categoría más seleccionada resultó ser la “A” con una frecuencia del 67% (6/9) no inferior al 60 % establecido en el criterio “c”.

Por lo tanto se consideró alcanzado el consenso para incluir a indometacina en el grupo de los PIM cuyo uso debe evitarse en los adultos mayores por existir alternativas terapéuticas más seguras.

Los ítems en los que no se logró consenso fueron reevaluados en rondas sucesivas adoptándose, para el análisis de los resultados, los mismos criterios que para la encuesta de la 1º Ronda Delphi.

Tabla 11. Resultados obtenidos tras el análisis de las respuestas de la encuesta de la 1º Ronda Delphi, realizada a diez panelistas. Ejemplo.

Medicamento	Valoración de cada panelista										Criterios			Resultados 1º Ronda
	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	M ₅	M ₆	M ₇	M ₈	M ₉	M ₁₀	a	b	c	
Indometacina	A	C	A	B	A	B	A	A	A	B	90%	0,900	A 6/9=67%	A
Amiodarona	C	C	A	B	A	B	B	B	B	B	80%	0,914	B 6/8=75%	B
Rilmenidina	C	C	A	A	C	C	A	A	C	B	50%	0,920	A 4/5=80%	Sin consenso
Meloxicam	A	C	A	A	A	B	A	E	A	B	90%	0,722	A 6/9=67%	Sin consenso
Haloperidol	B	B	B	A	A	B	A	A	A	B	100%	0,889	A/B 5/10=50%	Sin consenso
Dipiridamol	A	B	A	A	C	D	A	D	A	B	90%	0,636	A 5/9=55%	Sin consenso

M_n (n = 1 a 10): Evaluador; a: porcentaje de evaluadores; b: proporción de acuerdos ponderados; c: moda estadística de la categoría; A, B, C, D, E: categorías de la escala Likert (la categoría C corresponde a las abstenciones).

IV.2-1.5. Encuesta de la 2º Ronda Delphi

La Encuesta consistió en completar dos Tablas en Excel, en una de ellas se listaron los medicamentos de la “Lista PIM preliminar” en los que no se había arribado a consenso (Encuesta 1) mientras que la segunda contenía los medicamentos propuestos por los panelistas (Encuesta 2). Por cada fármaco listado había un espacio en blanco que el panelista debía completar con una valoración que, en esta instancia, incluía 3 categorías:

- A. Evitar siempre pues existen alternativas más efectivas y seguras (es PIM en adultos mayores: debe constar en la lista).
- B. Administrar con precaución pues no existen actualmente, en el mercado farmacéutico argentino, alternativas más seguras (es PIM en adultos mayores: debe constar en la lista).
- N. No incluir en la Lista PIM porque tiene alto margen de seguridad o porque el riesgo en adultos mayores es comparable con el riesgo en adultos jóvenes.

Como puede observarse, las categorías A y B son equivalentes a las dos primeras de la escala Likert utilizada en la 1º Ronda, mientras que la categoría N incluye a las categorías D y E de la 1º Ronda. La categoría C se mantuvo para las abstenciones.

IV.2-1.6. Asignación de la ponderación a cada par de categorías

Con un criterio similar al de la 1º Ronda, en primer lugar se determinó la distancia $d(ij)$ entre cada par de categorías de la escala atendiendo a los mismos enfoques (I y II) para después calcular la distancia promedio. La ponderación w correspondiente a cada par de categorías de la nueva escala se obtuvo restando de la unidad la correspondiente distancia promedio (Figura 3, Tabla 12).

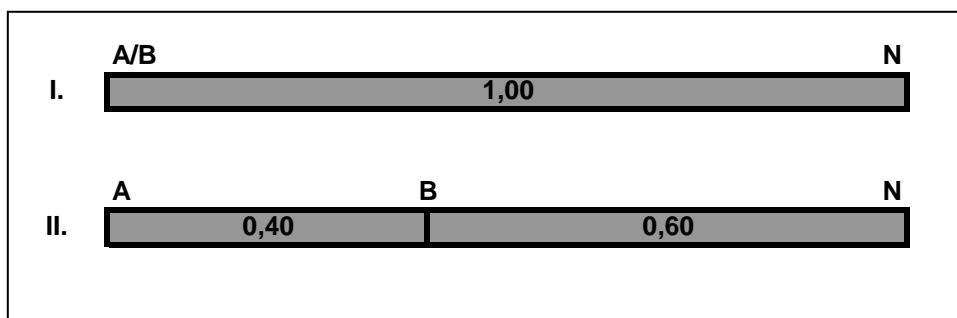


Figura 3. Distancias entre las categorías de la Escala Likert utilizada en la encuesta de la 2º Ronda Delphi

Tabla 12. Ponderación asignada a los pares de categorías de la escala Likert utilizada en la encuesta de la 2º Ronda Delphi

	A	B	N
A	1	0,80	0
B	0,80	1	0,20
N	0	0,20	1

Para el cálculo del indicador Y_q se programó en Excel la formula [1] utilizando las ponderaciones diseñadas para esta 2º Ronda.

Para definir el logro de consenso se adoptaron los mismos criterios que en la 1º Ronda.

IV.2-2. DISCUSIÓN

El método Delphi es un recurso valioso en la investigación de PIM, sin embargo el manejo de los resultados de las encuestas plantea varias dificultades relacionadas con la escala utilizada para las alternativas de respuestas y el procesamiento de los datos para la determinación de consenso.

Los diez estudios en los que se basó el presente trabajo utilizaron una escala Likert para la valoración de los medicamentos, aunque el número de categorías utilizado no fue el mismo. En siete estudios la escala contenía cinco categorías, codificadas con números enteros, para asignar la fuerza del acuerdo en relación a lo inapropiado del medicamento en AMs, la que disminuía del 1 al 5; la categoría 3 equivalía a una respuesta ambivalente, incierta o bien a falta de opinión (Beers, 1997; Beers y col., 2003; Laroche y col., 2007; Gallagher y col., 2008; Holt y col., 2010; Man y col., 2012; AGS, 2012). En dos de los tres estudios restantes se emplearon cuatro categorías, también con codificación entera, mientras que en el tercero, se utilizó una escala de 100 mm para marcar la relevancia clínica de la utilización de cada medicamento en la práctica médica (McLeod y col., 1997; Kim y col., 2010; Rognstad y col., 2009).

Para determinar el nivel de consenso, seis de los estudios que utilizaron cinco categorías de respuestas calcularon la media estadística y su intervalo de confianza. Si la media y su intervalo de confianza del 95% (IC95%) tomaba valores menores que 3, el ítem de la encuesta (IFA o práctica clínica) era incluido en la lista como PI; si por el contrario la media y su IC95% superaban el 3, era excluido; si el IC95% contenía al 3, el ítem era reevaluado en la siguiente Ronda Delphi. Otro estudio también utilizó la media, aunque con un análisis diferente para decidir arribo a consenso (McLeod y col., 1997). Hubo también quién utilizó las respuestas de la 1ª Ronda para clasificar los IFAs en tres categorías (IFAs que deben evitarse, IFAs que deben ser monitoreados, IFAs con mínimo riesgo en AMs) según el porcentaje de valoraciones obtenido en cada uno de los cuatro niveles de la escala Likert; y finalmente, hubo quienes emplearon la mediana y el rango intercuartil (Kim y col., 2010; Laroche y col., 2007; Rognstad y col., 2009).

El tratamiento estadístico de respuestas en base a una escala Likert ha sido fuertemente cuestionado por utilizarse métodos para el tratamiento de datos numéricos cuando en realidad los datos son categóricos (De la Rosa de Sáa, 2012). La codificación de dichos datos mediante números enteros para el cálculo de la media se considera poco apropiada, dado que no suele reflejar las diferencias reales entre las categorías, a menos que la escala esté diseñada a intervalos iguales y que el número de categorías diferentes sea grande. Por razones similares también ha sido cuestionado el uso de la medianas y del rango intercuartil (Scheibe y col., 1975).

En este trabajo, aunque se utilizó una escala Likert con cinco categorías de respuestas, se empleó una codificación alfabética y se propusieron tres criterios para definir el alcance de consenso en cada ítem de la encuesta.

Como primer criterio que debía satisfacerse, se impuso un número mínimo de evaluadores en relación al total de panelistas, otorgando mayor fiabilidad a los resultados.

Para el segundo criterio se construyó el indicador Y_q , que contempla las distancias reales entre las diferentes categorías de la escala Likert según dos enfoques, inclusión/exclusión del fármaco en la lista PIM definitiva y seguridad de la prescripción/alternativas terapéuticas. La fórmula desarrollada para el cálculo de Y_q , es sencilla pues se basa en el análisis combinatorio. También su programación es sencilla y puede hacerse con las herramientas que ofrece la planilla de cálculo del programa Microsoft Excel. El indicador Y_q , se ofrece como una alternativa a la discretización de datos categóricos y su consiguiente tratamiento estadístico con métodos diseñados para datos numéricos.

Satisfechos los dos primeros criterios, la valoración del ítem según una única categoría de la escala debía representar la opinión de la mayoría de los evaluadores. Esta condición se estableció porque, alcanzado el acuerdo en relación a lo inapropiado del uso de un medicamento, por ejemplo, podría no quedar definido si hay alternativas terapéuticas más seguras (categoría A de la escala Likert) y cuáles son éstas, o si no las hay (categoría B) y la administración debería realizarse con precaución atendiendo a ciertas recomendaciones.

IV.3-

PROCESO ITERATIVO DELPHI y

LISTA PIM DEFINITIVA

IV.3- PROCESO ITERATIVO DELPHI Y LISTA PIM DEFINITIVA

IV.3-1. RESULTADOS

IV.3-1.1. Primera Ronda Delphi

A los 14 profesionales que aceptaron la invitación para participar como panelistas se les envió un e-mail (Anexo 3; A.3) anunciando el comienzo de la 1º Ronda Delphi y explicando la función de cada uno de los archivos que se adjuntaron: “Instructivo” (Anexo 4; A.4), “Encuesta” (Anexo 5; A.5), “Lista PIM preliminar” (A.1) y la versión original del artículo titulado: “Efectos adversos cardíacos de la domperidona en pacientes adultos: Revisión Sistemática” (Marzi y col., 2015).

Dos médicos manifestaron no poder concretar la devolución de la encuesta y otros dos nunca la respondieron a pesar de haber solicitado que les fuera reenviada después de un e-mail recordatorio. El 1 de Marzo de 2015 se dio por finalizada la 1º Ronda Delphi tras la recepción de la décima devolución. Finalmente, el panel quedó constituido por 10 miembros, quedando representadas 8 especialidades médicas: farmacología clínica, medicina interna, clínica médica, cardiología, neurología, gastroenterología, geriatría y cuidados paliativos.

La encuesta contenía 132 ítems: 129 IFAs (128 de la lista PIMp y domperidona) y 3 grupos de IFAs, todos con sus correspondientes códigos ATC. Los expertos debían evaluarlos según el grado de acuerdo con lo inapropiado de su uso en los AMs mediante una de las categorías de la escala Likert y atendiendo a la información brindada en la Lista PIMp y a su propia experiencia en la práctica clínica. Se alcanzó el consenso en 73 ítems, quedando 59 para ser reevaluados en una 2º Ronda.

Los IFAs en los que se logró el consenso de los panelistas fueron todos valorados como inapropiados para uso en AMs (categorías A o B), quedando incorporados a la Lista PIM definitiva (Cuadro 1). En la Tabla 13 se muestra, a

modo de ejemplo, el resultado del análisis que determinó el arribo al consenso de los expertos en el grupo de los agentes ansiolíticos y en la Tabla 14, la integración de las opiniones de los expertos para diazepam y lorazepam que fueron valorados con las categorías A y B respectivamente.

De los 59 IFAs en los que no se arribó a consenso, en 40 no se satisfizo uno de los tres criterios adoptados (Criterio “a”: 4, criterio “b”: 19, criterio “c”: 17) (Tabla 15) y en 19 fueron dos los criterios no satisfechos (criterios “b” y “c”: 18, criterios “a” y “b”: 1) (Tabla 16). En ninguno fueron insatisfechos los tres criterios.

Además de la valoración de cada IFA, los panelistas propusieron 12 fármacos, no listados en la encuesta, como potencialmente inapropiados para uso en AMs. Éstos fueron sometidos a la opinión de los expertos en la 2^o Ronda Delphi (Tabla 17).

Cuadro 1.

Ingredientes farmacéuticos activos en los que se alcanzó el consenso de los panelistas tras la 1ª Ronda Delphi	
<p>A02 Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos Cimetidina</p> <p>A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino Hiosciamina, alcaloides totales de la belladona, metoclopramida</p> <p>A06 Laxantes Aceite de ricino</p> <p>A10 Drogas usadas en diabetes Glibenclamida, clorpropamida</p> <p>B01 Agentes antitrombóticos Ticlopidina, prasugrel</p> <p>C01 Terapia cardíaca Digoxina, quinidina, propafenona, amiodarona</p> <p>C04 Vasodilatadores periféricos Isoxsuprina, pentoxifilina, dihidroergotoxina, nicergolina, dihidroergocristina</p> <p>C08 Bloqueantes de canales de calcio Nifedipina</p> <p>G03 Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital Testosterona, estrógenos</p> <p>G04 Productos de uso urológico Oxibutinina</p> <p>M01 Productos antiinflamatorios y antirreumáticos Indometacina, diclofenac, acemetacina, piroxicam</p>	<p>M03 Relajantes musculares Carisoprodol, clorzoxazona, orfenadrina, baclofeno</p> <p>N02 Analgésicos Meperidina, dextropropoxifeno, ácido acetilsalicílico, ergotamina</p> <p>N03 Antiepilépticos Fenitoina, clonazepam</p> <p>N04 Antiparkinsonianos Trihexifenidilo, biperideno</p> <p>N05 Psicofarmacológicos Clorpromazina, perfenazina, trifluoperazina, periciazina, tioridazina, pipotiazina, pimozida, risperidona, diazepam, clordiazepóxido, Oxazepam, clorazepato, lorazepam, bromazepam, clobazam, alprazolam, hidroxizina, pentobarbital, flunitrazepam, zopiclona, zolpidem</p> <p>N06 Psicoanalépticos Imipramina, clomipramina, tranilcipromina, metilfenidato, piracetam, ginkgo biloba</p> <p>R03 Agentes contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias Teofilina</p> <p>R06 Antihistamínicos para uso sistémico Dexclorfeniramina, dimetindeno, clorfeniramina, prometazina, mequitazina, carbinoxamina, ciproheptadina</p>

Tabla 13. Agentes ansiolíticos potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores: Ejemplo del resultado del análisis que determinó el arribo al consenso de los expertos tras la 1º Ronda Delphi.

Clasificación ATC		Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Criterios			Valoración consensuada
			a	b	c (#)	
N05B Ansiolíticos						
N05BA. Derivados de la benzodiazepina	N05BA01	Diazepam	90%	0,900	A (67%)	A
	N05BA02	Clordiazepóxido	80%	0,914	A (75%)	A
	N05BA04	Oxazepam	70%	0,905	B (71%)	B
	N05BA05	Clorazepato dipotásico	90%	0,900	A (67%)	A
	N05BA06	Lorazepam	100%	0,830	B (80%)	B
	N05BA08	Bromazepam	100%	0,893	A (60%)	A
	N05BA09	Clobazam	70%	0,943	A (86%)	A
	N05BA12	Alprazolam	100%	0,907	B (70%)	B
N05BB. Derivados del difenilmetano	N05BB01	Hidroxizina	70%	0,943	A (86%)	A

Criterios: **a.**Cantidad de evaluadores (expresada como porcentaje del total de panelistas), no inferior al 60% de los integrantes del panel; **b.**Proporción de acuerdos ponderados, mayor o igual que 0,800; **c.** Moda estadística de la categoría, frecuencia no inferior a 60%. **(#):** frecuencia relativa porcentual de la moda.

Categorías de la escala Likert que definen a un medicamento como potencialmente inapropiado: **A.** Evitar pues existen alternativas más seguras; **B.** Administrar con precaución pues no se conocen alternativas más seguras.

Tabla 14. Diazepam y lorazepam: Ejemplo del resultado de la integración de las opiniones de los expertos para medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores según que la valoración de la escala Likert consensuada fuera A o B.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Valoración	JUSTIFICACIÓN del desfavorable perfil beneficio/riesgo	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA (en IFAs con valoración A)	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN (en IFAs con valoración B)
Diazepam	A	Deterioro cognitivo, sedación prolongada, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación, irritabilidad, delirio, alucinaciones, psicosis). Incremento del riesgo de caídas y fracturas.	Terapia no farmacológica o benzodiazepina de acción corta o intermedia por breves períodos de tiempo [(Ej. Lorazepam (N05BA06))].	
Lorazepam	B	Deterioro cognitivo. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.		Administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo. Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos.

Tabla 15. Fármacos en los que no se logró el consenso por no satisfacerse uno de los tres criterios adoptados.

Criterio "a" no satisfecho	Criterio "b" no satisfecho		Criterio "c" no satisfecho	
Rilmenidina	Parafina líquida	Nitrofurantoína	Butilescopolamina	Clozapina
Ziprasidona	Glicósidos de Senna	Meloxicam	Estrógenos con progestágenos	Tiopental
Zaleplon	Cáscara Sagrada	Ibuprofeno	Tolterodina	Eszopiclona
Doxilamina	Picosulfato sódico	Ketoprofeno	Solifenacina	Amitriptilina
	Glipizida	Ac. mefenámico	Ciclobenzaprina	Difenhidramina
	Flecainida	Ac. Tolfenámico	Buprenorfina	Bromfeniramina
	Metildopa	Etoricoxib	Fenobarbital	Ketorolac
	Clonidina	Nabumetona	Cabergolina	
	Sotalol	Domperidona	Levomepromazina	
	Terazosina		Haloperidol	

Criterios: a.Cantidad de evaluadores, no inferir al 60% de los integrantes del panel; b.Proporción de acuerdos ponderados, mayor o igual que 0,800; c.Modal estadística de la categoría, frecuencia no inferior a 60%.

Tabla 16. Fármacos en los que no se logró el consenso por no satisfacerse dos de los tres criterios adoptados

Criterios "b" y "c" no satisfechos	
Bisacodilo	Ropinirol
Dipiridamol	Pramipexol
Sulfato ferroso	Rotigotina
Doxazosina	Olanzapina
Megestrol	Quetiapina
Somatotropina y análogos	Asenapina
Naproxeno	Aripiprazol
Celecoxib	Paliperidona
Tramadol	Fluoxetina
Criterios "a" y "b" no satisfechos	
Docusato sódico	

Criterios: a.Cantidad de evaluadores, no inferir al 60% de los integrantes del panel; b.Proporción de acuerdos ponderados, mayor o igual que 0,800; c.Moda estadística de la categoría, frecuencia no inferior a 60%

Tabla 17. Fármacos y grupos de fármacos propuestos por los panelistas

A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO
Inhibidores de la bomba de protones (A02BC)
Metilbromuro de Homatropina
C. SISTEMA CARDIOVASCULAR
Felodipina (C08CA02)
J. ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO
Quinolonas (J01MA/B)
N. SISTEMA NERVIOSO
Carbamazepina (N03AF01)
Topiramato (N03AX11)
Nortriptilina (N06AA10)
Bifemelano (N06AX08)
Citicolina (N06BX06)
Aniracetam (N06BX11)
Idebenona (N06BX13)
Cinarizina (N07CA02)

IV.3-1.2.Segunda Ronda Delphi

En forma similar a como se procediera en la ronda anterior, se contactó a los integrantes del panel mediante un e-mail (Anexo 6; A.6), enviado el 21 de mayo de 2015, anunciando el comienzo de la 2º Ronda Delphi y explicando la función de cada uno de los archivos adjuntos: “Instructivo” (Anexo 7; A.7), “Encuesta 1” (Anexo 8; A.8) y “Encuesta 2” (Anexo 9; A.9). Se adjuntó también la “Lista PIM preliminar” (A.1), por si los panelistas no conservaran la enviada en la 1º Ronda.

Dado que al 24 de junio siete de los diez panelistas no habían completado las encuestas, se repitió el envío, solicitando acuse de recibo y anunciando que la fecha de cierre de la 2º Ronda sería el 15 de Julio. Finalmente se contó con las respuestas de seis expertos.

La “Encuesta 1” contenía los 59 IFAs en los que no se alcanzó el consenso en la 1º Ronda. Tras el análisis de las respuestas y aplicados los tres criterios definidos para determinar el consenso, en 10 fármacos no se logró el acuerdo de los expertos por no satisfacerse el segundo de los criterios (el indicador Y_q fue inferior a 0,800). En la Tabla 18 se muestran dichos fármacos, el valor del indicador y_q de las dos Rondas Delphi, y la opinión de los panelistas que sostienen la no inclusión del medicamento como PI. Los 49 restantes fueron todos valorados como PI debido a su desfavorable perfil beneficio/riesgo en los AMs. Domperidona (A03FA03), agente procinético que no fue propuesto en ninguna de las diez listas PIM extranjeras (Sección IV.1-1.2), debió ser reevaluado en la 2º Ronda Delphi pues en la 1º Ronda la proporción de acuerdos ponderados fue inferior a 0,800 ($y_q = 0,717$). En esta segunda instancia del proceso Delphi se alcanzó el consenso como PI por inducir prolongación del intervalo QT con el consiguiente incremento del riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca en AMs. Dado que no se encontró evidencia de alternativas terapéuticas más seguras, razón por la que se le asignó la categoría B de la escala Likert, se recomendó utilizar dosis orales inferiores a 20 mg/día, por corto tiempo y con control electrolítico y electrocardiográfico, especialmente en pacientes con consumo concomitante

de otros agentes que prolongan el intervalo QT o que inhiben la vía metabólica de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450.

La “Encuesta 2” contenía los 12 fármacos propuestos por los panelistas. No se arribó a consenso en los agentes inhibidores de la bomba de protones (grupo A02BC) y en felodipina (C08CA02), mientras que los restantes fueron valorados como PI, 6 con categoría A (Tabla 19) y 4 con categoría B (Tabla 20). Publicaciones científicas han reportado los efectos adversos mencionados por los expertos del panel.

Tabla 18. Ingredientes farmacéuticos activos en los que no se obtuvo el acuerdo de los expertos tras dos Rondas Delphi.

Clasificación ATC		Ingrediente Farmacéutico Activo	Proporción de acuerdos ponderados		Opinión de los panelistas a favor de la no inclusión en la lista PIM definitiva
			1° Ronda Delphi	2° Ronda Delphi	
A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO					
A06 Laxantes					
A06A Laxantes					
A06AB. Laxantes de contacto	A06AB02	Bisacodilo	0,570	0,613	En algunos pacientes gerontes es una buena alternativa terapéutica administrado en dosis adecuadas a la necesidad y previniendo el abuso.
	A06AB08	Picosulfato sódico	0,714	0,560	
A10 Drogas usadas en diabetes					
A10B Drogas hipoglucemiantes orales					
A10BB. Derivados de las sulfonilureas	A10BB07	Glipizida	0,598	0,333	Debido a su corta vida media es una buena elección en pacientes gerontes que necesitan una sulfonilurea.
B. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS					
B03 Preparados antianémicos					
B03A Preparados con hierro					
B03AA Hierro bivalente, preparados orales	B03AA07	Sulfato ferroso	0,538	0,600	En dosis < 300 mg/día es bien tolerado.
M. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO					
M01 Productos antiinflamatorios y antirreumáticos					
M01A Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos					
M01AE. Derivados del ácido propiónico	M01AE01	Ibuprofeno	0,714	0,467	Administrado por cortos períodos de tiempo y con protección gástrica según necesidad, es eficaz y bien tolerado.
	M01AE02	Naproxeno	0,693	0,600	
N. SISTEMA NERVIOSO					
N04 Antiparkinsonianos					
N04B Agentes dopaminérgicos					
N04BC Agonistas dopaminérgicos	N04BC04	Ropinirol	0,663	0,613	Es una buena alternativa terapéutica en parkinson temprano, para ahorrar levodopa.
	N04BC05	Pramipexol	0,663	0,560	
	N04BC09	Rotigotina	0,576	0,467	
N05 Psicolépticos					
N05A Antipsicóticos					
N05AH. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	N05AH04	Quetiapina	0,700	0,667	No hay suficiente evidencia de riesgo incrementado en los adultos mayores.

Tabla 19. Ingredientes farmacéuticos activos propuestos por los panelistas que han de evitarse siempre en los adultos mayores pues hay alternativas terapéuticas más efectivas y seguras (categoría A de la escala Likert).

Ingrediente Farmacéutico Activo (código ATC)	Valora- ción	JUSTIFICACIÓN del desfavorable perfil beneficio/riesgo	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
N. SISTEMA NERVIOSO			
N06 Psicoanalépticos			
N06A Antidepresivos			
Nortriptilina (N06AA10)	A	Potentes propiedades anticolinérgicas y sedantes. Alteración cognitiva. Hipotensión ortostática. Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca. (Ref. 1-9)	IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]. IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)].
Bifemelano (N06AX08)	A	Falta de eficacia comprobada.(Ref. 10)	Como antidepresivo: IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)], IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)]. Para alteraciones cognitivas: inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ej. N06DA02/04: donepecilo, galantamina), memantine (N06DX02)
N06B Psicoestimulantes y nootrópicos			
Citicolina (N06BX06)	A	Falta de eficacia comprobada. (Ref. 10)	Según la etiología y el estado de la demencia: memantine (N06DX02), inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ej. N06DA02/04: donepecilo, galantamina).
Aniracetam (N06BX11)	A		
Idebenona (N06BX13)	A		
N07 Otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso			
N07C Preparados contra el vértigo			
Cinarizina (N07CA02)	A	Falta de eficacia comprobada. Induce astenia, trastornos gastrointestinales, signos motores extrapiramidales y depresión psíquica. (Ref. 10-13)	Betahistina (N07CA01), con precaución en pacientes con úlcera péptica o asma bronquial.

IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Selectivos; IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

(1) Yeragani y Rao, 2003; (2) Gastó y col., 2003; (3) Otsubo y col., 2005; (4) Billups y col., 2009; (5) Perroud y col., 2009; (6) Jornil y col., 2011; (7) Unterecker y col., 2012; (8) Narayan y col., 2013; (9) Funai y col., 2014; (10) Valsecia y Figueras, 2006; (11) Giménez-Roldán y Mateo, 1991; (12) Maarsingh y col., 2012; (13) Miguel y col., 2014.

Tabla 20. Ingredientes farmacéuticos activos propuestos por los panelistas como inapropiados en los adultos mayores con la recomendación de utilizar con precaución pues no hay suficiente evidencia de alternativas terapéuticas más seguras (categoría B de la escala Likert).

Ingrediente Farmacéutico Activo (código ATC)	Valoración	JUSTIFICACIÓN del desfavorable perfil beneficio/riesgo	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN
A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO			
A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino.			
A03B Belladona y Derivados, monodrogas			
Metilbromuro de Homatropina	B	Efectos adversos anticolinérgicos a nivel periférico (sequedad bucal, constipación, retención urinaria, midriasis, taquicardia) (Ref. 1,2)	Utilizar sólo en espasmos severos y por muy corto tiempo, monitoreando la posible ocurrencia de efectos adversos anticolinérgicos. Evitar en pacientes con glaucoma o con hipertrofia prostática.
J. ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO			
J01 Antibacterianos para uso sistémico			
J01M Quinolonas antibacterianas			
Quinolonas (J01MA/B)	B	Alto riesgo de ruptura tendinosa y tendinitis. Hepatotoxicidad (Ref. 3-12)	Usar solamente en caso de no haber otra alternativa válida por sensibilidad del germen.
N. SISTEMA NERVIOSO			
N03 Antiepilépticos			
N03A Antiepilépticos			
Carbamazepina (N03AF01)	B	Disminución de la densidad mineral ósea, incremento del riesgo de fracturas. Hiponatremia. Deterioro cognitivo. Trastornos en la marcha. (Ref. 13-16)	Administrar con precaución en pacientes con desequilibrios del medio interno (hiponatremia). Antiepilépticos como lamotrigina (N03AX09) y levetiracetam (N03AX14) han mostrado mejor tolerancia en pacientes añosos. Para dolor neuropático utilizar la dosis efectiva más baja.
Topiramato (N03AX11)	B	Trastornos cognitivos y de conducta. Riesgo de nefrolitiasis y acidosis metabólica. Pérdida de apetito. (Ref. 17-20)	Administrar con precaución en pacientes con patología renal subyacente o con daño hepático moderado o severo. Antiepilépticos como lamotrigina (N03AX09) y levetiracetam (N03AX14) han mostrado mejor tolerancia en pacientes añosos. Como antimigrañoso utilizar la dosis efectiva más baja.

(1) Brown y Laiken, 2012; (2) Spence y col., 2015; (3) Stahlmann y Lode, 2003; (4) Kaleagasioglu y Olcay, 2012; (5) Wise y col., 2012; (6) Ganske y Horning, 2012; (7) Hori y col., 2012; (8) Ever-Silva y col., 2012; (9) Paterson y col., 2012; (10) Licata y col., 2012; (11) Tam y Ho, 2014; (12) Gulen y col., 2015; (13) Dedinská y col., 2012; (14) Letmaier y col., 2012; (15) Besi y col., 2015; (16) Gold y col., 2015; (17) Jones, 1998; (18) Ribacoba-Montero y Salas-Puig, 2002; (19) Sommer y Fenn; 2010; (20) Mula, 2012.

IV.3-1.3. Lista PIM definitiva

Tras dos Rondas Delphi, 128 IFAs y 4 grupos de IFAs [Estrógenos naturales y semisintéticos/sintéticos monodrogas (G03CA/B), progestágenos y estrógenos combinados/preparados secuenciales (G03FA/B), somatotrofina y análogos (H01AC), fluoroquinolonas/otras quinolonas (J01MA/B)] fueron considerados PI para uso en AMs por consenso de los expertos. Sin embargo, cuatro IFAs debieron ser retirados de la lista dado que las formulaciones farmacéuticas que los contenían y que se comercializaban en Argentina al iniciar el presente trabajo de tesis, no se encontraron disponibles en el mercado local a su finalización. Dichos IFAs son: cimetidina (A02BA02), hiosciamina, como agente antiespasmódico (A03BA03), nabumetona (M01AX01) y dimetindeno (R06AB03).

La Lista PIM definitiva (Lista PIMd) quedó finalmente conformada por 124 IFAs y 4 grupos de IFAs organizados según el Sistema de Clasificación ATC y con su correspondiente código. Para cada uno de los IFAs se registraron los potenciales efectos adversos en los AMs y el resultado de la integración de las respuestas de los panelistas en relación a las alternativas terapéuticas o las recomendaciones/precauciones de uso según que la categoría de la escala Likert asignada fuera A o B respectivamente (Anexo 10).

De los 128 IFAs o grupos PI, 12 se utilizan para trastornos del sistema digestivo y del metabolismo (antiespasmódicos, propulsivos, laxantes, hipoglucemiantes), 3 son agentes antitrombóticos, 16 tienen como blanco el sistema cardiovascular (antiarrítmicos, antihipertensivos, vasodilatadores), 2 grupos y 2 agentes son hormonas sexuales, 4 IFAs tienen uso urológico, 1 grupo lo constituyen hormonas hipofisiarias (somatotropina y análogos), 1 grupo y 1 agente son antibacterianos de uso sistémico, 16 IFAs actúan sobre el sistema musculoesquelético (AINEs, relajantes musculares), 60 son sustancias que actúan a nivel del sistema nervioso (analgésicos, antiepilépticos, antiparkinsonianos, antipsicóticos, ansiolíticos, hipnóticos/sedantes, antidepresivos, psicoestimulantes, antivertiginosos) y 10 IFAs actúan sobre el sistema respiratorio (enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, antihistamínicos para uso sistémico).

El 30% de las sustancias incluidas en la Lista PIMd presenta actividad anticolinérgica (Tabla 21). Los fármacos anticolinérgicos han de evitarse o utilizarse con extrema precaución en la población geronte debido a su potencial de efectos adversos tanto a nivel periférico (constipación, sequedad bucal y ocular, midriasis, taquicardia, retención urinaria) como central (agitación, confusión, delirio, alteración cognitiva, alucinaciones).

De los 14 agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) propuestos en la Lista PIMp en dos (ibuprofeno y naproxeno) no se arribó a consenso respecto de su inclusión como PI en la lista definitiva y uno (nabumetona) dejó de constituir formulaciones farmacéuticas comercializadas en el país; los 11 restantes integran la Lista PIMd. Las complicaciones del uso de AINEs están bien documentadas y pueden afectar a los sistemas gastrointestinal (ulceración, perforación), renal (insuficiencia renal), cardiovascular (edemas, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca), hematológico (anemia por pérdida de sangre) y al sistema nervioso central (mareos, vértigo, obnubilación, cefalea). Los panelistas propusieron alternativas analgésicas y antiinflamatorias y, en caso de no poder evitarse el uso de algún AINE, recomendaron utilizar dosis mínimas, por corto tiempo y con protección gástrica (Tabla 22).

El uso de BZDs, especialmente las de vida media larga, se ha asociado a efectos adversos tales como deterioro cognitivo, depresión, reacciones psiquiátricas paradójicas y sedación prolongada, con el consiguiente riesgo de caídas y fracturas. La Lista PIMd contiene 8 BZDs pertenecientes al grupo N05B (Ansiolíticos) de la clasificación ATC, de las cuales 5 tienen valoración A y la alternativa consensuada por el panel de expertos fue utilizar una terapia ansiolítica no farmacológica o administrar una BZD de acción corta o intermedia, por breves períodos de tiempo y en bajas dosis (Tabla 23).

Finalizadas dos Rondas Delphi, el panel de expertos consensuó la inclusión en la Lista PIMd de 16 fármacos para el Sistema Cardiovascular, 6 de ellos requirieron una 2ª Ronda de consultas. Sólo digoxina y amiodarona recibieron valoración B por considerarse que no hay en el mercado local alternativas farmacológicas más seguras.

Tabla 21. Fármacos con actividad anticolinérgica incluidos en la Lista PIM definitiva.

GRUPO TERAPÉUTICO	Ingrediente Farmacéutico Activo (Valoración s/escala Likert)	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA - RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN
Antiespasmódicos gastrointestinales	Belladona, alcaloides totales (A)	AT: Pinaverio
	Butilescopolamina (B) Metilbromuro de homatropina* (B)	R/P: Utilizar sólo en espasmos severos y por corto tiempo. Evitar en pacientes con glaucoma o con hipertrofia prostática.
Antiespasmódicos urinarios	Oxibutinina (A)	AT: Terapia no farmacológica u otro fármaco con menor actividad anticolinérgica a nivel del SNC.
	Tolterodina (B)	R/P: Evitar de ser posible o administrar con control electrocardiográfico y monitoreando efectos sobre el SNC. No utilizar en pacientes con deterioro cognitivo o con glaucoma de ángulo estrecho.
	Solifenacina (B)	
Relajantes musculares de acción central	Carisoprodol (A)	AT: Terapia no farmacológica, kinesio y fisioterapia. Electroestimulación percutánea de los nervios para el tratamiento del dolor por contractura.
	Clorzoxazona (A)	
	Orfenadrina (A)	
	Ciclobenzaprina (A)	
	Baclofeno (B)	R/P: Monitorear la función motora y cognitiva.
Antiparkinsonianos	Trihexifenidilo (A)	AT: Levodopa con inhibidores de la AADC u otro agonista dopaminérgico.
	Biperideno (A)	
Antipsicóticos	Clorpromazina (A)	AT: Antipsicóticos atípicos con mínimos efectos anticolinérgicos (Ej. Risperidona)
	Perfenazina (A)	
	Trifluoperazina (A)	
	Periciazina (A)	
	Tioridazina (A)	
	Pipotiazina (A)	
	Ziprasidona (A)	
	Pimozida (A)	
	Clozapina (A)	
	Levomepromazina (B)	R/P: Administrar la dosis efectiva más baja posible. Monitorear la función neurológica y cardiovascular.
	Haloperidol (B)	
	Olanzapina (B)	

Tabla 21. Continuación

GRUPO TERAPÉUTICO	Ingrediente Farmacéutico Activo (Valoración s/escala Likert)	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA - RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN
Antidepresivos tricíclicos	Imipramina (A)	AT: IRSS, excepto fluoxetina (Ej citalopram, escitalopram, sertralina), IRSN (Ej mirtazapina, venlafaxina).
	Clomipramina (A)	
	Amitriptilina (A)	
	Nortriptilina* (A)	
Antihistamínicos	Difenhidramina (A)	AT: Para el tratamiento de alergias: antihistamínicos de 2da o 3era generación con bajo pasaje a SNC: cetirizina, loratadina, fexofenadina, desloratadina. Observaciones: no emplear como hipnótico.
	Doxilamina (A)	
	Bromfeniramina (A)	
	Dexclorfeniramina (A)	
	Clorfeniramina (A)	
	Prometazina (A)	
	Mequitazina (A)	
	Carbinoxamina (A)	
	Ciproheptadina (A)	
	Hidroxicina (A)	

AT: Alternativa Terapéutica; R/P: Recomendación/Precaución; SNC: Sistema Nervioso Central; AADC: Descarboxilasa de Aminoácidos Aromáticos; IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Selectivos; IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina No selectivos.

*Ingredientes Farmacéuticos Activos no incluidos en las listas PIM extranjeras.

Tabla 22. Agentes analgésicos y antiinflamatorios no esteroides incluidos en la Lista PIM definitiva.

Ingrediente Farmacéutico Activo (Valoración s/escala Likert)	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA - RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN
Indometacina (A) Diclofenac (A) Acemetacina (A) Piroxicam (A) Meloxicam (A) Ácido mefenámico (A) Ácido tolfenámico (A) Celecoxib (A) Etoricoxib (A)	AT: Paracetamol, codeína, ibuprofeno (por corto tiempo y con protección gástrica).
Ketorolac (B)	R/P: Indicar solamente en situaciones de dolor severo (postquirúrgico). El tratamiento por vía oral no debe superar los 3 días, en dosis mínima y con protección gástrica (misoprostol o agentes inhibidores de la bomba de protones).
Ketoprofeno (B)	R/P: Sólo uso tópico.
Ácido acetilsalicílico (B)	R/P: En dosis bajas y con protección gástrica (misoprostol o agentes inhibidores de la bomba de protones). Evitar el uso crónico.

AT: Alternativa Terapéutica; R/P: Recomendación/Precaución

Tabla 23. Benzodiazepinas pertenecientes al grupo N05B (Ansiolíticos) de la clasificación ATC.

Ingrediente Farmacéutico Activo (Valoración s/escala Likert)	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA - RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN
Diazepam (A) Clordiazepóxido (A) Clorazepato dipotásico (A) Bromazepam (A) Clobazam (A)	AT: Terapia no farmacológica o benzodiazepina de acción corta o intermedia por breves períodos de tiempo (Ej. Lorazepam).
Oxazepam (B) Lorazepam (B) Alprazolam (B)	R/P: Administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo. Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos.

AT: Alternativa Terapéutica; R/P: Recomendación/Precaución

IV.3-2. DISCUSIÓN

IV.3-2.1. Del proceso iterativo Delphi

Para el desarrollo de sólo una de las diez listas PIM extranjeras en las que se basó este trabajo en la instancia preliminar, el proceso iterativo Delphi involucró 3 rondas de consulta a los expertos (Rognstad y col., 2009), en las restantes el proceso concluyó tras la 2º ronda. En algunos estudios, la lista PIM preliminar fue propuesta por una panel de expertos en una reunión “cara a cara” (Delphi modificado), para en una etapa posterior ser sometida a evaluación por un nuevo panel mediante dos rondas de consultas por correo electrónico y manteniendo el anonimato de los participantes (Fick y col., 2003; Holt y col., 2010). En la última actualización de los criterios de Beers la lista preliminar fue evaluada en dos instancias individuales y las divergencias de opiniones se resolvieron en forma grupal (AGS, 2012).

En el presente trabajo, el proceso iterativo Delphi mantuvo las características originales del método. Los miembros del panel de expertos desconocieron en todo momento la autoría de cada respuesta individual ya que las consultas y devoluciones se realizaron siempre por correo electrónico entre el experto y el coordinador. De este modo, se logró una discusión controlada de las opiniones, y se evitó una importante fuente de sesgos como lo son las presiones que surgen en las reuniones “cara a cara”.

IV.3-2.2. De la Lista PIMd

La amplia distribución de los receptores muscarínicos en el Sistema Nervioso Central y en el resto del organismo explica la gran variedad de efectos adversos que los medicamentos con actividad anticolinérgica pueden producir, especialmente en una población vulnerable como son los ancianos. A pesar de ello, se siguen prescribiendo y en muchos casos el paciente usa en forma concomitante varios fármacos anticolinérgicos. Un estudio realizado sobre 179 pacientes de 60 años o más, residentes en el Hospital Geriátrico Provincial de Rosario, reveló que el 22,9% los consumía regularmente (Diruscio

y col., 2011). Los fármacos registrados fueron: clomipramina, levomepromazina, difenhidramina, hidroxicina, prometazina, oxibutinina y tioridazina.

Los AINEs son fármacos con una amplia unión a proteínas plasmáticas. Dado que la albúmina, que actúa como transportador plasmático, disminuye su concentración con la edad, los AINEs tienen un incremento de la fracción plasmática libre, razón por la que el riesgo de producir efectos adversos es mayor en los pacientes geriátricos. También la eliminación de estas sustancias puede estar disminuida por alteración de la función renal, con el consiguiente riesgo de toxicidad (McLean y Le Couteur, 2004). En general, los AINEs son muy utilizados por los AMs, con o sin prescripción médica, al igual que los medicamentos paliativos de los trastornos gastrointestinales que generan. Otro estudio, también realizado en el Hospital Geriátrico Provincial de Rosario, mostró que el 25% de los pacientes tenía indicado algún AINE, ibuprofeno, naproxeno o diclofenac, y que sólo el 68,9% de estas prescripciones estaba acompañada de un protector gástrico (Marzi y col., 2013).

Las BZDs, y en especial las de vida media larga, son altamente solubles en lípidos lo que genera un mayor volumen de distribución en las personas con abundante tejido adiposo. Las BZD o sus metabolitos activos pueden además acumularse en el organismo de los AMs debido a una reducción del clearance hepático asociado a la edad, como consecuencia de una alteración en el proceso de oxidación mediado por enzimas del citocromo P450 (McLean y Le Couteur, 2004; Cusack, 2004; Klotz, 2009). A excepción de la mayoría de las BZD, el lorazepam no es oxidado en el hígado mediante las reacciones de fase 1, sino que es conjugado con ácido glucurónico en la fase 2, relativamente preservada en los AMs, y luego eliminado como metabolito inactivo (Mihic y Harris, 2012). Por esta razón, a pesar de ser valorado como PI categoría B debido a un incremento del riesgo de caídas y fracturas en los AMs, el lorazepam fue propuesto como alternativa a las otras BZD para el tratamiento de la ansiedad.

El clonazepam es una BZD con vida media prolongada, de 23 horas aproximadamente, y el Sistema de Clasificación ATC lo incluye en el grupo de

los antiepilépticos (N03A) y no en el de los ansiolíticos (N05B) como a la mayoría de las BZD, puesto que su utilización está sólo avalada para trastornos comiciales y como auxiliar en manía aguda (Mihic y Harris, 2012). No se ha encontrado en la literatura científica indicaciones para ser utilizado como fármaco ansiolítico y sin embargo es ampliamente prescripto en nuestro país para el tratamiento de trastornos de ansiedad, aunque en dosis inferiores a las indicadas en epilepsia (Diruscio y col., 2011; Marzi y col., 2013; Regueiro y col., 2001).

Una de las afecciones más frecuentes en las personas mayores de 65 años no institucionalizadas de nuestro país es la hipertensión arterial, seguido de las arritmias y la insuficiencia cardíaca (Regueiro y col., 2001). Muchas veces estas afecciones acompañan a otra enfermedad y su incidencia se incrementa con la edad. Un estudio realizado sobre 813 pacientes diabéticos ambulatorios del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, reveló que el 66,7% recibía un tratamiento concomitante que incluía al menos un medicamento para trastornos del sistema cardiovascular, con una diferencia estadísticamente significativa en el consumo entre jóvenes, adultos jóvenes y adultos mayores: 21,4%, 68,6% y 85,3% respectivamente (Quaglia y col., 2012). Entre los medicamentos PI para uso en las personas mayores, amiodariona y digoxina son preferentemente prescriptos, lo cual concuerda con la opinión del grupo de expertos que conformaron el panel en relación a que no pueden evitarse dado que por el momento no se conocen alternativas más efectivas y seguras (Marzi y col., 2013; Regueiro y col., 2001).

V. DISCUSIÓN FINAL

V. DISCUSIÓN FINAL

Dado que la Lista PIMd contiene en realidad IFAs y no medicamentos, rigurosamente hablando, esta Lista de criterios explícitos de IFAs Potencialmente Inapropiados en Adultos Mayores desarrollada en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario, será denominada Lista IFAsPIAM-fcbyf.unr, o simplifcadamente Lista IFAsPIAM. Esta Lista contiene no sólo los IFAs que podrían ser inapropiados en los AMs, sino también la valoración de expertos argentinos, las razones de su inclusión como PI, las alternativas terapéuticas para cada uno si las hubiera o recomendaciones para ser administrados con precaución en caso de no haberlas. Además, se los ha organizado mediante un sistema de clasificación de uso internacional de modo que, conocido el órgano blanco, la actividad farmacológica, la indicación terapéutica o la estructura química de la sustancia cuya presencia o ausencia en el listado se desea determinar, la búsqueda resulte sencilla y rápida, pudiendo también ser informatizado.

En la Lista IFAsPIAM, a diferencia de los criterios de Beers (de 1997, 2003 y la última actualización realizada en 2012 por la Sociedad Geriátrica Americana), no se indica la severidad en la clasificación del medicamento como PI (alta o baja) ni la fuerza de la recomendación para ser evitado (fuerte o débil). En cambio, y con la intención de ofrecer un mayor acompañamiento y apoyo al médico prescriptor, junto a cada IFA se registró la valoración asignada por los expertos, A ó B, con la indicación de su significado en un apartado ubicado al final del listado y, dado que dichas valoraciones implican evitar el uso o utilizarlo con precaución respectivamente, se mencionan las alternativas terapéuticas sugeridas por los panelistas para cada IFA con valoración A y las recomendaciones de uso para cada IFA con valoración B.

A diferencia de los criterios STOPP de Gallagher, la dosis de medicamento cuyo uso no puede evitarse y la duración del tratamiento, no fueron explicitadas en la Lista IFAsPIAM, puesto que se ha considerado que ambos deben ser fijados por el médico prescriptor según las particularidades

de cada paciente y los resultados del monitoreo periódico de las respuestas que son propias de cada individuo.

La Lista IFAsPIAM no aborda las interacciones entre fármacos ni las interacciones del fármaco con la enfermedad del paciente, así como tampoco las duplicaciones o contraindicaciones, que necesitan ser chequeadas para cada situación individual al igual que la dosis y el esquema de tratamiento. No fue el objetivo de este trabajo desarrollar criterios implícitos, que están orientados al análisis y evaluación de la prescripción médica y cuya aplicación demanda un conocimiento preciso de la condición clínica del paciente. La intención en cambio fue desarrollar una herramienta simple que apoye a los profesionales de la salud (principalmente médicos y farmacéuticos) en la prescripción y dispensación de medicamentos a los adultos mayores.

Los criterios explicitados en la Lista IFAsPIAM no se formularon con la intención de interferir con las decisiones individuales realizadas durante el proceso de prescripción, sino mas bien su utilidad está orientada a lograr una medicación más beneficiosa y efectiva, con la posibilidad de disminuir los riesgos de EAMs en los AMs. Además, estos criterios pueden ayudar a identificar los EAMs más frecuentes observados en los pacientes geriátricos, en particular aquellos con presentación atípica y poco específica de los síntomas, tales como caídas, confusión, delirio. La inclusión de un IFA como inapropiado no significa que esté absolutamente contraindicado en un AM, sino más bien debe ser interpretado como una advertencia acerca de los riesgos que su uso conlleva para que la decisión de prescripción se haga sólo después de una evaluación exhaustiva del cociente riesgo/beneficio. Un fármaco puede ser evaluado como PI en un paciente pero podría ser adecuado en otro paciente en su condición clínica específica. Por el contrario, fármacos que no han sido calificados como PI pueden causar efectos adversos de relevancia clínica en alguna situación particular. Por lo tanto, es importante enfatizar que los criterios desarrollados no constituyen un sustituto de la apreciación médica individual frente a la evaluación clínica de cada paciente.

La Lista IFAsPIAM puede ser una valiosa herramienta para apoyar a los médicos en el cuidado de la salud del paciente anciano favoreciendo

prescripciones eficientes y seguras, sin embargo, esta lista no reclama estar completa. Como todos los criterios explícitos, requiere revisión y actualización permanente debido a que nuevos fármacos se incorporan al mercado, otros son retirados y publicaciones futuras podrían proveer nueva información acerca de la seguridad de los medicamentos disponibles e implicaciones clínicas de su uso en los AMs.

Debido a la escasa evidencia aportada por ensayos clínicos acerca del efecto de los fármacos en pacientes con las particulares características del AM, para el desarrollo de la Lista IFAsPIAM debió utilizarse una metodología que apela a la experiencia y conocimiento académico de profesionales interiorizados profundamente en el tema, como es la técnica Delphi. Esta técnica fue utilizada en todos los estudios en los que se basó este trabajo de tesis, aunque con múltiples variantes, desde el número de expertos y de rondas, el anonimato entre los panelistas, la escala de respuestas y la determinación del arribo a consenso entre otras. Cada una de estas variantes en la aplicación de la técnica Delphi ha sido analizada críticamente y cuestionada en algunos de sus aspectos (Marriott y Stehlik, 2012). La reducción del número de participantes producida a lo largo del proceso iterativo en el presente trabajo, podría constituir una importante limitación. Situaciones similares se presentaron durante el desarrollo de los criterios extranjeros y que en algunos casos se intentó subsanar implementando reuniones cara a cara e ignorando de esta manera una de las principales características de la técnica, como es el anonimato entre los participantes. Para el desarrollo de Lista IFAsPIAM, no solamente el anonimato se mantuvo hasta el final, sino que la selección del grupo de expertos se realizó mediante un proceso más riguroso que el utilizado, o al menos el informado, en muchos de los estudios anteriores, ya que se fijaron estándares de experticia y criterios de elegibilidad a partir de ellos, otorgándole cierta sistematización a una etapa del método Delphi que puede ser bastante subjetiva y cuyos lineamientos procedimentales aún no fueron establecidos. A pesar de las limitaciones metodológicas de la técnica Delphi en sí misma, es un procedimiento estandarizado y reconocido internacionalmente y ha sido exitosamente aplicado en el ámbito de la salud.

Aplicaciones de la Lista IFAsPIAM en la práctica farmacéutica

Los AMs son los mayores consumidores de medicamentos de venta libre (OTC: *Over The Counter*). Un estudio realizado sobre 3005 adultos con edades entre 57 y 84 años reveló que entre los usuarios de medicamentos con receta, el uso concomitante de medicamentos OTC fue del 46% (Qato y col., 2008). Además, el número de medicamentos OTC que se dispensan sin prescripción en las farmacias comunitarias se está incrementando rápidamente (Francis y col., 2005).

Aunque el uso de medicamentos OTC es considerado seguro en la población general, muchos de ellos contienen IFAs que son PI en AMs. Los antihistamínicos de primera generación, por ejemplo, que constan en la Lista IFAsPIAM en el grupo R06A (antihistamínicos para uso sistémico), están incluidos en muchos productos farmacéuticos de venta libre comercializados para un amplio rango de trastornos (alergia, afecciones respiratorias, alteración del sueño) y sin embargo son potentes agentes anticolinérgicos que pueden producir una gran variedad de efectos adversos en los AMs tanto a nivel periférico como central (sequedad bucal, constipación, retención urinaria, midriasis, taquicardia, somnolencia, agitación, confusión, alucinaciones) (Hansen y col., 2005). Hay también muchos medicamentos OTC que contienen AINEs, los que se han asociado con un alto riesgo de producir hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal con el uso prolongado, además de retención de agua, edema, hipertensión arterial, deterioro de la función renal y cardíaca, y también de reducir la efectividad de los antihipertensivos, agentes que son altamente prescritos en la población de AMs (Aalykke y Lauritsen, 2001; White, 2009; Harirforoosh y Jamali, 2009; Cheng y Harris, 2005).

Generalmente, los médicos prescriptores desconocen los medicamentos OTC usados por sus pacientes (Sleath y col., 2001) y los pacientes desconocen los síntomas de los potenciales efectos colaterales de éstos medicamentos (Wilcox y col., 2005), factores que desencadenan lo que se conoce como “cascada de prescripción”. Además, la no comunicación al profesional del uso de medicamentos OTC puede llevar a duplicación de la terapia o a sobredosis.

Frente a esta situación, en la que los medicamentos OTC pueden ser PI en la población de AMs y que pueden ser dispensados sin el conocimiento del médico clínico, la presencia del farmacéutico en los puntos de venta es crucial para advertir y proteger a los AMs del potencial daño que conlleva la exposición a estos fármacos.

Los farmacéuticos comunitarios son considerados como uno de los profesionales de la salud más accesibles y fiables. Como expertos en medicamentos, los farmacéuticos pueden desempeñar un importante rol en la dispensación de medicamentos OTC apropiados en los AMs. Se ha reportado que el 82% de las personas podrían comprar un medicamento OTC basados en las recomendaciones de los farmacéuticos o no comprar específicos medicamentos OTC si el farmacéutico advierte respecto del riesgo de uso (NCPIE, 2003).

Pero el rol de los farmacéuticos comunitarios no solo se reduce a la dispensación de medicamentos OTC apropiados, sino que se extiende también a los medicamentos bajo receta, ya que la disponibilidad de la prescripción médica constituye una ventaja muy importante a la hora de advertir problemas relacionados con el uso de fármacos en los AMs.

No quedan exentos los farmacéuticos hospitalarios de su importante rol frente al desafío de la medicación del paciente geriátrico. La posibilidad de contacto diario con los médicos facilita el intercambio de opiniones acerca de los medicamentos prescritos, sus potenciales efectos adversos, duplicaciones e interacciones, favoreciendo una toma de decisiones compartida. La práctica de la farmacia hospitalaria tiene gran impacto en los presupuestos de salud y en el cuidado de la salud de los pacientes, por ello es esperable que el conocimiento y aplicación de la Lista IFAsPIAM contribuirá a optimizarla.

La industria farmacéutica ensaya permanentemente nuevas sustancias para ser incorporadas al mercado, muchas de ellas podrían constituirse en alternativas terapéuticas más seguras para el paciente anciano, pero, como se expuso previamente en este trabajo de tesis, los AMs son generalmente excluidos de los ensayos clínicos. El profesional farmacéutico incorporado a la

industria de medicamentos, conocedor de la problemática del uso de fármacos en los AMs y de los IFAs PI, podrá realizar un aporte importante en ésta área.

El carácter explícito de la Lista IFAsPIAM, la constituye en una herramienta que puede ser utilizada de rutina en la práctica farmacéutica por ser simple y de fácil informatización. No ocurre lo mismo con los criterios implícitos de medicamentos PI para los que su aplicación requiere disponer de información clínica del paciente, a la que el farmacéutico raras veces tiene acceso.

Por último, los farmacéuticos tienen una adecuada formación en farmacología, fisiopatología básica y farmacoterapia, pero generalmente abordada desde y para el adulto joven o de mediana edad. La problemática del uso de medicamentos en el AM, es un tema pendiente que, al igual que la aplicación de la Lista IFAsPIAM, deberán ser contemplados en la formación de postgrado de los profesionales farmacéuticos, así como en la formación de grado de los estudiantes de farmacia.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

En este trabajo de tesis se confeccionó una lista constituida por IFAs de productos que se comercializan en nuestro país y que, usados en los adultos mayores, podrían ser inapropiados debido a su desfavorable perfil beneficio/riesgo. Argentina no contaba hasta el presente con criterios explícitos para la identificación de dichos IFAs. Los médicos y farmacéuticos, interesados en optimizar su práctica profesional debían consultar listas/criterios extranjeros, que poco se adaptan a las necesidades locales.

Se optimizó la metodología para el manejo de los datos obtenidos de las encuestas Delphi, diseñando un indicador que contempla las distancias reales entre las categorías de la escala Likert, en vez de codificar dichas categorías con números enteros y utilizar estimadores estadísticos para datos numéricos. Para definir el alcance de consenso en cada Ronda Delphi se fijó un punto de corte para el indicador y se formularon tres criterios que, aplicados en cada ítem de las encuestas, debían ser satisfechos en su totalidad.

La Lista IFAsPIAM puede ser una valiosa herramienta para apoyar a los médicos en el cuidado de la salud del paciente anciano favoreciendo prescripciones eficientes y seguras. También, y dado que la presencia del farmacéutico en los puntos de dispensación de medicamentos es crucial para advertir y proteger a los pacientes de potenciales efectos adversos, es esperable que la Lista IFAsPIAM se constituya en una herramienta para ser utilizada de rutina en la práctica farmacéutica por ser simple y de fácil informatización.

Contribuir al cuidado de la salud de los adultos mayores con elementos que aporten solidez a la práctica profesional permitirá lograr un tránsito hacia la vejez con mejor calidad de vida.

VII. BIBLIOGRAFÍA

VII. BLIOGRAFÍA

Aalykke C, Lauritsen K. (2001) Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 15(5): 705-722.

Abraira V, Perez de Vargas A. (1999) Generalization of the kappa coefficient for ordinal categorical data, multiple observers and incomplete designs. *Qüestiló.* 23(3):561-571.

AGS (2012) American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medicatin Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 60: 616-631.

Bartlam B, Lally F, Crome P (2010) The PREDICT study: Increasing the participation of elderly in clinical trials. The opinions of patients and carers. Lay Report. Keele University. pp. 1-23

Basger B, Chen T, Moles R. (2008) Inappropriate medication use and prescribing indicators in elderly Australians: development of a prescribing indicators tool. *Drugs Aging.* 25:777–793.

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. (1991) Explicit criteria for determining inappropriate medications use in nursing homes. *Arch Intern Med.* 151:1825-1832.

Beers MH. (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medications use by the elderly. *Arch Intern Med.* 157:1531–1536.

Bergman A, Olsson J, Carlsten A, Waern M, Fastbom J. (2007) Evaluation of the quality of drug therapy among elderly patients in nursing homes. A computerized pharmacy register analysis. *Scandinavian Journal of Primary Health Care.* 25: 9-14.

Bernard HR. (2006). Nonprobability Sampling and Choosing Informant (Cap 8). En: *Research Methods in Anthropology: Qualitative and Quantitative Approaches.* 4º Ed. AltaMira Press. New York. pp:186-219.

Besi E, Boniface DR, Cregg R, Zakrzewska JM. (2015) Comparison of tolerability and adverse symptoms in oxcarbazepine and carbamazepine in the treatment of trigeminal neuralgia and neuralgiform headaches using the Liverpool Adverse Events Profile (AEP). *Headache Pain.* 16:563.

Beswick A, Burke M, Ben-Shlomo Y , Dieppe P. (2008) Increasing the participation of elderly in clinical trials. Work Package 1. Literature review. PREDICT. Medical Research Council (MRC). pp. 1- 147.

Billups SJ, Delate T, Dugan D. (2009) Evaluation of risk factors for elevated tricyclic antidepressant plasma concentrations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 18(3):253-257. doi: 10.1002/pds.1697.

Bottasso O. (2013) Cuestiones básicas para la preparación del protocolo (Cap 1): Tipos de muestreo. En: Aspectos básicos para la realización de una investigación clínica. 1º Ed. Federación Argentina de Cardiología, E-Book Buenos Aires. pp:7-8.

Boulkedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. (2011) Using and Reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: A Systematic Review. *PLoS ONE* 6(6): e20476. doi:10.1371/journal.pone.0020476.

Brown JH, Laiken N. (2012) Agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos. En: Goodman and Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12ª Ed., McGrawHill, Madrid, pp. 219-237.

Cannon KT, Choi MM, Zuniga MA. (2006) Potentially inappropriate medication use in elderly patients receiving home health care: A retrospective data analysis. *Am J Geriatr Pharmacother*; 4:134-143.

Carreño Jaimes M. (2009). El método Delphi: cuando dos cabezas piensan más que una en el desarrollo de guías de práctica clínica. *Rev Colomb Psiquiat.* 38(1): 185-193.

CELADE. Centro Latinoamericano y Caribeño de demografía (2012). Proyecciones de Población. Observatorio demográfico de América Latina y el Caribe. Disponible en: http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/71118/S2012922_mu.pdf

CEPAL (2011). Envejecimiento poblacional. Observatorio demográfico de América Latina y el Caribe., N° 12. Disponible en: http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/71116/S1100942_mu.pdf

Cheng HF, Harris RC. (2005) Renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Curr Pharm Des.* 11(14):1795-1804.

Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferreti R, Diestre G. (2011). The Persistent Exclusion of Older Patients From Ongoing Clinical Trials Regarding Heart Failure. *Arch Intern Med.* 171 (6):550-556.

COMRA (Confederación Médica de la República Argentina) (2010) Formulario Terapéutico Nacional; 11º edición, Edit COMRA, Capital Federal.

CONAMED (Comisión de Medicamentos de la Fundación CONAMED) (2011) Formulario Terapéutico Conamed; 6° edición, Edit Biotecnológica, Buenos Aires.

Cusack BJ. (2004) Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2(4):274-302

Dalkey N, Brown B, y Cochran S. (1969) The Delphi Method, III: Use of self rating to improve group estimates". Publicado por la Rand Corporation. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2006/RM6115.pdf

Dalkey NC, Helmer O. (1962) An experimental application of The Delphi method to the use of experts. The Rand Corp. Memorandum. RM-727/1-abridged. Disponible en: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/research_memoranda/2009/RM727.1.pdf

De Bruin M, Langendijk P, Koopmans R, Wilde A, Leufkens H, Hoes A. (2006) In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs. *Brit J Clin Pharmacol.* 63 (2):216-23.

De la Rosa de Saa, S. (2012) Análisis estadístico comparativo de tres escalas de valoración: Likert, fuzzy-Likert y fuzzy de respuesta libre. Trabajo final de Master en Modelización Matemática, Estadística y Computación. Universidad de Oviedo, España. Disponible en: http://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/10651/4145/3/TFM_SaradelaRosadeSaa.pdf

Dedinská I, Maňka V, Ságová I, Klimentová A, Makovický P, Polko J, Sadloňová J, Mokáň M. (2012) Hyponatremia - carbamazepine medication complications, [Abstract]. *Vnitr Lek.* 58(1):72-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22448705>.

Diruscio V, Marzi M, Nuñez M, Pires M, Quaglia N. (2011) Utilización de indicadores de calidad para valorar la prescripción farmacológica en pacientes ancianos de la Provincia de Santa Fe. En: Anuario Becas de Investigación "Ramón Arturo Carrillo Oñativia". Comisión Nacional Salud Investiga Ministerio de Salud de la Nación Argentina. pp: 110-112.

Ever-Silva W de A, Netto H de B, Pinto JF, Ferry FR, Neves-Motta R. (2012) Severe shoulder tendinopathy associated with levofloxacin. *Braz J Infect Dis.* 16(4):393-395.

Ferreira Gonzállez I, Urrútia G, Alonso-Coello P. (2011). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 64 (8):688-696.

Fialova D, Topinkova E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, y col., for the AdHOC Project Research Group (2005). Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA.* 293:1348-1358.

- Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Ross Maclean J, Beers MH.** (2003) Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults- Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med.*163:2716-2724.
- Fick DM, Mion LC, Beers MH, Waller JL.** (2008) Health Outcomes Associated with potentially inappropriate medication use in older adults. *Res Nurs Health.* 31:42-51.
- Fleiss JL, Levin B, Cho Paik M.** (2003) Statistical Methods for Rates and Proportions. Third Edition. Editors: Balding DJ, Cressie AC, Fisher NI, Johnstone IM, Kadane JB, Ryan LM, Scott DW, Smith AFM, Teugels JL. Wiley & Sons, Inc. Publications
- Francis SA, Barnett N, Denham M.** (2005) Switching of prescription drugs to over-the-counter status: is it a good thing for the elderly? *Drugs Aging.* 22(5):361-370.
- Funai Y, Funao T, Ikenaga K, Takahashi R, Hase I, Nishikawa K.** (2014) Use of tricyclic antidepressants as analgesic adjuvants results in nonhazardous prolongation of the QTc interval. *Osaka City Med J.* 60(1):11-19.
- Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D.** (2008) STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 46:72-83.
- Ganske CM, Horning KK.** (2012) Levofloxacin-induced tendinopathy of the hip. *Ann Pharmacother.* 46(5):e13. doi: 10.1345/aph.1Q635.
- Gastó C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M.** (2003) Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 23(1):21-26.
- Giménez-Roldán S, Mateo D.** (1991) Cinnarizine-induced parkinsonism. Susceptibility related to aging and essential tremor. *Clin Neuropharmacol.*14(2):156-164.
- Gold PW, Pavlatou MG, Michelson D, Mouro CM, Kling MA, Wong ML, Licinio J, Goldstein SA.** (2015) Chronic administration of anticonvulsants but not antidepressants impairs bone strength: clinical implications. *Transl Psychiatry.* 5:e576. doi: 10.1038/tp.2015.38.
- Golder S, McIntosh HM, Loke Y.** (2006) Identifying systematic reviews of the adverse effects of healthcare interventions. *BMC Medical Research Methodology.* 6:22. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2288/6/22>
- Gray SL, Mahoney JE, Blough DK.** (1999) Adverse drug events in elderly patients receiving home health services following hospital discharge. *Ann Pharmacother.* 33:1147-1153.

Gulen M, Ay MO, Avci A, Acikalin A, Icme F. (2015) Levofloxacin-induced hepatotoxicity and death. *Am J Ther.* 22(3):e93-96. doi:10.1097/MJT.0b013e3182a44055.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. (2003) Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*; 289:1107-1116.

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK. (1992) A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 45:1045–1051

Hansen J, Klimek L, Hörmann K. (2005) Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly: safety issues with oral antihistamines. *Drugs Aging.* 22(4):289-296.

Harirforoosh S, Jamali F. (2009) Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 8(6): 669-681.

Hasson F, Keeney S. (2011). Enhancing rigour in the Delphi technique research. *Technological Forecasting & Social Change* .78(9):1695-1704.

Hasson F, Keeney S, McKenna H (2000). Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs.* 32 (4):1008-1015.

Hoffman RR, Shadbolt N, Burton AM y Klein GA. (1995). Eliciting knowledge from experts: A methodological analysis. *Organizational Behavior and Human Decision Processes.* 62:129-158.

Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. (2010) Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 107: 543–551.

Hori K, Yamakawa K, Yoshida N, Ohnishi K, Kawakami J. (2012) Detection of fluoroquinolone-induced tendon disorders using a hospital database in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 21(8):886-889.

INDEC. Instituto Nacional de Estadística y Censos (2014) Encuesta Nacional sobre Calidad de Vida de Adultos Mayores 2012. 1a ed. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: INDEC. Disponible en: <http://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/sociedad/encaviam.pdf>.

Johannes C, Varas-Lorenzo C, McQuay L, Midkiff K, Fife D. (2010) Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidem and Drug Saf.* 19: 881-888.

Jones MW. (1998) Topiramate - Safety and Tolerability. *Can. J. Neurol. Sci.* 25 (3): S13-15.

Jorgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander MA, and Svardssudd K (2001). Prescription drug use, diagnoses and healthcare utilization among the elderly. *Ann Pharmacother.* 35(9):1004–1009.

Jornil J, Jensen KG, Larsen F, Linnet K. (2011) Risk assessment of accidental nortriptyline poisoning: the importance of cytochrome P450 for nortriptyline elimination investigated using a population-based pharmacokinetic simulator. *Eur J Pharm Sci.* 44(3):265-272.

Kaleagasioglu F, Olcay E. (2012) Fluoroquinolone-induced tendinopathy: etiology and preventive measures. *Tohoku J Exp Med.* 226(4):251-258

Kennerfalk A, Ruigomez A, Wallander MA, Wilhelmsen L, and Johansson S. (2002). Geriatric drug therapy and healthcare utilization in the United Kingdom. *Ann Pharmacother.* 36:797–803.

Kim D, Heo SI, Lee SH. (2010) Development of a List of Potentially Inappropriate Drugs for the Korean Elderly Using the Delphi Method. *Healthc Inform Res.* 16(4):231-252.

Klotz U. (2009). Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev.* 41(2):67-76.

Laroche ML, Charmes JP, Merle L. (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 63:725–731.

Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R. (2012) Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacol.* 15(6):739-48. doi: 10.1017/S1461145711001192.

Licata A, Randazzo C, Morreale I, Butera G, D'Alessandro N, Craxì A. (2012). Fluoroquinolone-induced liver injury: three new cases and a review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol.* 68(5):525-532.

Linstone HA, Turoff M. (1975^a). Apendix. En *The Delphi Method: Techniques and Applications*. H.A.Linstone & M. Turoff (Eds). Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company. Londres. Reproducción 2002. pp 575-576. Disponible en: <http://is.njit.edu/pubs/delphibook/delphibook.pdf>

Linstone HA, Turoff M. (1975^b) . Introduction. En *The Delphi method: Techniques and Applications*. H.A. Linstone & M. Turoff (Eds.). Reading, MA: Addison-Wesley Publishing Company. Londres. Reproducción 2002. pp. 3-12. Disponible en: <http://is.njit.edu/pubs/delphibook/delphibook.pdf>

Loke Y, Price D, Herxheimer A. (2011) Capítulo 14: Efectos Adversos. En: *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones*. Higgins JPT, Green S editores. pp. 440-455.

Lozano LM, García-Cueto E, Muniz J. (2008) Effect of the number of response categories on the reliability and validity of rating scales. *Methodology*. 4:73-79.

Maarsingh OR, Schellevis FG, van der Horst HE. (2012) Looks vestibular: irrational prescribing of antivertiginous drugs for older dizzy patients in general practice. *Br J Gen Pract*. 62(603):518-520.

Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglseder B. (2012) Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr*. 124:160-169.

Marriott J, Stehlik P. (2012) A critical analysis of the methods used to develop explicit clinical criteria for use in older people. *Age Ageing*. 41(4):441-450.

Marzi M, Diruscio V, Nuñez M, Pires M, Quaglia N. (2013). Análisis de la prescripción de medicamentos en una comunidad geriátrica Argentina. *Rev Med Chile*. 141:194-201.

Marzi M, Pires M, Quaglia N (2016). Criteria for defining consensus achievement in Delphi studies that assess potentially inappropriate medications in the elderly. *Rev Fac Cien Med Córdoba*. 73(2):90-97.

Marzi M, Weitz D, Avila A, Molina G, Caraballo L, Piskulic L (2015). Efectos adversos cardíacos de la Domperidona en pacientes adultos: Revisión Sistemática. *Rev Med Chile*. 143:14-21.

McLean AJ, Le Couteur DG. (2004). Aging Biology and Geriatric Clinical Pharmacology. *Pharmacol Rev*. 56(2):163–184.

McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J*. 156:385–391.

Miguel R, Correia AS, Bugalho P. (2014) Iatrogenic parkinsonism: the role of flunarizine and cinnarizine. *J Parkinsons Dis.* 4(4):645-649.

Mihic J, Harris A. (2012) Hipnóticos y Sedantes (2012) En: Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica.* 12º Ed. Mc Graw Hill, Madrid, pp:457-478.

Mula M. (2012) Topiramate and cognitive impairment: evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf.* 3(6):279-289. doi: 10.1177/2042098612455357.

Narayan SW, Hilmer SN, Horsburgh S, Nishtala PS. (2013) Anticholinergic component of the Drug Burden Index and the Anticholinergic Drug Scale as measures of anticholinergic exposure in older people in New Zealand: a population-level study. *Drugs Aging.* 30(11):927-934.

Naugler C, Brymer C, Stolee P, Arcese Z. (2000) Development and validation of an improving prescribing in the elderly tool. *Can J Clin Pharmacol.* 7: 103–107.

NCPIE. (2003) Uses and attitudes about taking over-the-counter medicines. Findings of a 2003 national opinion survey. Disponible en:

http://www.bemedwise.org/survey/summary_survey_findings.pdf

OEA. Organización de los Estados Americanos (2015). Convención Interamericana sobre la Protección de los Derechos Humanos de las Personas Mayores (A-70). 45ª Asamblea General de la Organización de los Estados Americanos, Junio 2015. Disponible en:

http://www.oas.org/es/sla/ddi/docs/tratados_multilaterales_interamericanos_A-70_derechos_humanos_personas_mayores.asp.

Olmos MA , Sánchez R, Venegas MA. (2006) Expert consensus: a useful methodology in health decision-making. *Rev Colomb Cancerol.* 10(1):50-60.

OMS. Organización Mundial de la Salud (2015). Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. WHO/FWC/ALC/15.01. Disponible en <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>.

Osborne RJ, Slevin ML, Hunter RW, Hamer J. (1985). Cardiac arrhythmias during cytotoxic chemotherapy: role of domperidone. *Hum Toxicol.* 4: 617-626.

Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, Koda R, Aoyama H, Tanaka K, Mimura M, Nakagome K, Kamijima K. (2005) A comparative study of the efficacy and safety profiles between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry.* 38(1):30-35.

Paterson JM, Mamdani MM, Manno M, Juurlink DN. Canadian Drug Safety and Effectiveness Research Network. (2012) Fluoroquinolone therapy and idiosyncratic acute liver injury: a population-based study. *CMAJ*. 184(14):1565-1570.

Pattanaworasate W, Emmerton L, Pulver L, Winckel K. (2010) Comparison of prescribing criteria in hospitalised Australian elderly. *Pharmacy Practice*. 8:132-138.

Perroud N, Uher R, Marusic A, Rietschel M, Mors O, Henigsberg N. (2009) Suicidal ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Med*. 7:60. doi: 10.1186/1741-7015-7-60.

Pinzón Pulido S, Fernández Ruiz I, Millán Carrasco A, García Panal L, Conti Cuesta F. (2008). Capítulo 17: Técnicas cualitativas y de consenso aplicadas a la Investigación en Salud. En: *Epidemiología y Salud Comunitaria*. 1era. Ed. Corpus. ISBN: 89509030558. Rosario (Arg), pp 365-387.

Qato DM, Alexander GC, Conti RM, Johnson M, Schumm P, Lindau ST. (2008) Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA*. 300(24):2867-2878.

Quaglia N, Nuñez M, Marzi M. (2012) Patrones de prescripción de medicamentos e indicadores demográficos en una población diabética de Argentina. *Farm Hosp*. 36(2):92-96.

Regueiro M, Mendy N, Cañas M, Farina H, Ángel P. (2011) Uso de medicamentos en adultos mayores no institucionalizados. *Rev Perú Med Exp Salud Pública*. 28(4):643-647.

Ribacoba-Montero R, Salas-Puig J. (2002) Efficacy and tolerability of long term topiramate in drug resistant epilepsy in adults. *Rev Neurol*. 34(2):101-105.

Rochon PA, Gurwitz JH. (1999). Prescribing for seniors: Neither too much nor too little. *JAMA*. 282:113–115.

Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand. (2009) The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care*. 27:153-159.

Roth M, Ivey J. (2005) Self-reported medication use in community-residing older adults: A pilot study. *Am J Geriatric Pharmacother*. 3:196-204.

Scheibe M, Skutsch M, Schofer J. (1975) Experiments in Delphi Methodology. In: The Delphi Methodology. Techniques and Applications. Eds Listone H.A & Turoff M, Addison-Wesley, Reading, Massachusetts. pp. 257-281. Disponible en: is.njit.edu/pubs/delphibook/ch4c.pdf

Sharkey K y Wallace J. (2012) Tratamiento de los trastornos de la motilidad intestinal y del flujo de agua; antieméticos; fármacos utilizados en las enfermedades biliares y pancreáticas. En: Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 12º Ed. Mc Graw Hill, Madrid, p. 1326.

Shelton PS, Fritsch MA, Scott MA. (2000) Assessing medication appropriateness in the elderly: a review of available measures. *Drugs Aging*. 16(6):437-450

Shi S, Klotz U. (2011). Age-related changes in pharmacokinetics. *Curr Drug Metab*. 12(7):601-610.

Siles Gutiérrez M, Ávila Muñoz L, Gómez Juanes V, Crespo Sánchez-Eznarriaga B. (2002). Adopción del sistema ATC/DDD de la OMS. En: Sistema de codificación de principios activos y Dosis Diarias Definidas del INSALUD, 2.^a edición. Instituto Nacional de la Salud, Madrid. pp 10-18 . Disponible en: <http://www.ingesa.msssi.gob.es/estadEstudios/documPublica/pdf/codificacion.pdf>

Sleath B, Rubin RH, Campbell W, Gwyther L, Clark T. (2001) Physician-patient communication about over-the-counter medications. *Soc Sci Med*. 53(3):357-369.

Sommer BR, Fenn HH. (2010) Review of topiramate for the treatment of epilepsy in elderly patients. *Clin Interv Aging*. 5:89-99.

Spence MM, Karim FA, Lee EA, Hui RL, Gibbs NE. (2015) Risk of Injury in Older Adults Using Gastrointestinal Antispasmodic and Anticholinergic Medications. *J Am Geriatr Soc*. 63(6):1197-1202.

Stahlmann R, Lode H. (2003) Fluoroquinolones in the elderly: safety considerations. *Drugs Aging*. 20(4):289-302.

Tam PK, Ho CTK. (2014) Fluoroquinolone-induced Achilles tendinitis. *Hong Kong Med J*. 20(6):545-547.

The Cochrane Collaboration (2011). Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios individuales. En: Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones. Higgins JPT, Green S editors, pp. 197-255. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_5_10_reduit.pdf

- Trifiró G, Spina E.** (2011). Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab.* 12(7): 611-620.
- Unterecker S, Riederer P, Proft F, Maloney J, Deckert J, Pfuhlmann B.** (2012) Effects of gender and age on serum concentrations of antidepressants under naturalistic conditions. *J Neural Transm.* 20(8):1237-1246.
- Vaidya SA, Manning SE, Dhankhar P, Meltzer M, Rupprecht Ch, Hull HF, Fishbein DB.** (2010). Estimating the risk of rabies transmission to humans in the U.S: a Delphi analysis. *BMC Public Health.* 10:278.
- Valenzuela E, Martínez G.** (2007) Uso de fármacos en las personas mayores. En: *Geriatría y Gerontología*, Editor Pedro Marín L, Universidad Católica de Chile. 3era Ed, Buenos Aires: Grupo Guía, pp 230-239.
- Valsecia M, Figueras A.** (2006) Discusiones actuales en el campo del Uso Racional de Medicamentos. En *Uso Racional de Medicamentos. Un enfoque integral. REMEDIAR.* Ministerio de la Nación Argentina. URM 2º Edición. pp.11-17. Disponible en: <http://www.remediar.gov.ar/files/cudernillo%20URM%202da%20edicion.pdf>
- Van Noord C, Dieleman J, van Herpen G, Verhammen K, Sturkenboom M.** (2010). Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death. *Drug Saf.* 33 (11): 1003-1014.
- Varela-Ruiz M, Díaz-Bravo L, García-Durán R.** (2012). Descripción y usos del método Delphi en investigaciones del área salud. *Inv Ed Med.* 1(2):90-95.
- Weinstein BD.** (1993). What is an expert? *Theoretical Medicine.* 14: pp 57-73.
- White WB.** (2009) Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain. *Am J Med.* 122(5):S3-9.
- Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G.** (2005) Patterns of use and public perception of over-the-counter pain relievers: focus on nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J.Rheumatol.* 32(11):2218-2224.
- Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y.** (2012) Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *AM J Med.* 125(12):1228.e23-1228.e28. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.05.027.

Yañez Gallardo R, Cuadra Olmos R. (2008). La Técnica Delphi y la Investigación en los Servicios de Salud. Ciencia y Enfermería. XIV(1):9-15.

Yeragani VK, Rao R. (2003) Effect of nortriptyline and paroxetine on measures of chaos of heart rate time series in patients with panic disorder. J Psychosom Res. 55(6):507-513.

Zhan C, Sangl J, Biermn A, Miller M, Friedman B, Wickizer S, Meyer G. (2001) Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly. Findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. JAMA. 286:2823-2829.

ANEXOS

Medicamentos potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores (lista PIM preliminar)

Clasificación ATC	Ingrediente Farmacéutico Activo	ALGUNAS JUSTIFICACIONES	RECOMENDACIÓN, PRECAUCION	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA
A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO				
A02 Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos				
A02B Agentes contra la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico				
A02BA Antagonistas del receptor H ₂	A02BA02	Cimetidina ^b (3,4,8)	Efectos adversos a nivel del SNC incluyendo confusión (2,3,4,8) y delirio (8). Más interacciones que con otros antagonistas H ₂ (4).	Otro Antagonista H ₂ (4, 8) o un inhibidor de la bomba de protones (4).
A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino				
A03B Belladona y Derivados, monodrogas				
A03BA Alkaloides de la Belladona, amins terciarias	A03BA03	Hiosciamina (2,3,8,10)	Antiespasmódico gastrointestinal altamente anticolinérgicos y con eficacia incierta (2.3,8,10).	Evitar, especialmente su uso prolongado (3,8,10). Utilizar únicamente en casos de espasmos severos y por corto tiempo (8,10).
	A03BA04	Belladona, alkaloides totales (2,3,8,10)	Antiespasmódico gastrointestinal altamente anticolinérgicos y con eficacia incierta (2.3,8,10).	Evitar, especialmente su uso prolongado (3,8,10). Utilizar únicamente en casos de espasmos severos y por corto tiempo (8,10).
A03BB Alkaloides semisintéticos de la Belladona, compuestos de amonio cuaternario	A03BB01	Butilescopolamina ^{a,b} (butilbromuro de hioscina) (10)	Escopolamina: altamente anticolinérgico y con eficacia incierta (10).	Evitar, especialmente su uso prolongado (3,8,10). Utilizar únicamente en casos de espasmos severos y por corto tiempo (10).
A03F Propulsivos				
A03FA Propulsivos	A03FA02	Metoclopramida ^{a,b} (10)	Puede producir efectos extrapiramidales (10).	Evitar, excepto en gastroparesis (10).

A06 Laxantes					
A06A Laxantes					
A06AA Suavizantes, emolientes	A06AA02	Prafina líquida ^{a,b} (aceite mineral, vaselina líquida) (3,7,9,10)	El uso prolongado puede exacerbar la disfunción intestinal (3). Efectos colaterales pulmonares si es aspirada. (3,7,9,10). Hipocalcemia e hipokalemia (9).	Evitar (10).	Laxanes osmóticamente activos: macrogol, lactulosa (7, 9).
	A06AA03	Docusato sódico (4)	Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4).
A06AB Laxantes de contacto	A06AB02	Bisacodilo ^{a,b} (3,4,8,9)	El uso prolongado puede exacerbar la disfunción intestinal (3,8). Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4,8).
	A06AB05	Aceite de ricino (Aceite de castor) (3,4)	El uso prolongado puede exacerbar la disfunción intestinal (3). Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4).
	A06AB06	Glicósidos de Senna ^a (Senosides) (4)	Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4).
	A06AB07	Cáscara Sagrada (3,4,8)	El uso prolongado puede exacerbar la disfunción intestinal (3,8). Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4,8).
	A06AB08	Picosulfato sódico ^{a,b} (4)	Empeora el síndrome de colon irritable (4).		Laxantes osmóticos (4).
A10 Drogas usadas en diabetes					
A10B Drogas hipoglucemiantes orales					
	A10BB01	Glibenclamida ^{a,b} (Gliburida) (5,9,10)	Sulfonilurea de vida media larga, puede incrementar el riesgo de hipoglicemia (9,10).	Evitar (10).	Sulfonilureas de vida media corta (9).

A10BB Derivados de las sulfonilureas	A10BB02	Clorpropamida (2,3,5,8,10)	Presenta una vida media prolongada en ancianos y puede ocasionar hipoglucemia prolongada; causa síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. (2,3,8,10).	Evitar (10).	Sulfonilureas de 2da generación u otros agentes hipoglucemiantes orales (8).
	A10BB07	Glipizida ^{a,b} (4)	Sulfonilurea de larga acción, hipoglicemia prolongada (4).		Sulfonilurea de acción corta o intermedia, insulinas, metformina, inhibidores de la alfa glucosidasa (4).
B. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS					
B01 Agentes antitrombóticos					
B01A Agentes antitrombóticos					
B01AC Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	B01AC05	Ticlopidina ^b (2,3,4,7,8,9,10)	Se ha mostrado que no es mejor que la aspirina en la prevención de la coagulación y puede ser considerablemente más tóxico (3,8). Efectos adversos en sangre e hígado (4). Altera el conteo sanguíneo (7). Efectos adversos hematológicos que amenazan la vida : neutropenia/agranulocitosis, púrpura trombótica-trombocitopénica, anemia aplásica (9).	Evitar, ya que existen alternativas más seguras (3,8,10). Monitorear el conteo sanguíneo (leucocitos y plaquetas) (7).	Clopidogrel, aspirina (4,7,8).
	B01AC07	Dipiridamol (1,2,3,5,8,10)	Inefectivo como preventivo de infarto (1). Puede causar hipotensión ortostática (2,3,8,10).	Evitar sólo dipiridamol de acción corta (3,8,10).	Clopidogrel (8), aspirina (1,8), ticlopidina (1).
	B01AC22	Prasugrel (7)	Desfavorable perfil riesgo-beneficio, especialmente para pacientes mayores de 75 años (7).		Clopidogrel, aspirina (7).
B03 Preparados antianémicos					
B03A Preparados con hierro					
B03AA Hierro bivalente, preparados orales	B03AA07	Sulfato ferroso ^{a,b} (2,3,8)	Dosis >325 mg/día no incrementan drásticamente la cantidad de hierro absorbido, sin embargo aumentan la incidencia de constipación (2,3,8).	Utilizar dosis < 325 mg/día (2,3,8).	

C. SISTEMA CARDIOVASCULAR

C01 Terapia cardíaca

C01A Glucósidos cardíacos.

C01AA Glucósidos digitálicos	C01AA05	Digoxina ^{a,b} (2,3,4,7,8,9,10)	La disminución del aclaramiento renal puede incrementar el riesgo de toxicidad (2,3,8,10). Los ancianos tienen sensibilidad incrementada a los glucósidos (4,7). Riesgo de sobredosis en insuficiencia renal: náuseas, vómitos, somnolencia, disturbios visuales y en el ritmo cardíaco (9). Dosis mayores a 0,125 mg/día no se asocian con beneficio adicional en insuficiencia cardíaca (10).	La dosis no debe exceder los 0,125 mg/día (2,3,8,10) excepto en el tratamiento de las arritmias auriculares (2,3,8). La dosis debe ser ≤ 0,125 mg/día o preferentemente debería adaptarse para mantener una concentración sérica < 1,2 ng/ml (4). Monitorear la función renal, la función cardiovascular, la dosis de mantenimiento de la droga (7). Monitorear la concentración sérica de la droga (8).	Digoxina ≤ 0,125 mg/día (3,4,8,10) o concentración sérica entre 0,5 y 1,2 ng/ml (4). Para taquicardia o fibrilación atrial administrar betabloqueantes y para insuficiencia cardíaca congestiva diuréticos inhibidores de la ECA (7). La digitoxina puede ser menos tóxica (7,9).
-------------------------------------	----------------	--	---	--	---

C01B Antiarrítmicos de clase I y III

C01BA Antiarrítmicos de clase IA	C01BA01	Quinidina ^{a,b} (7,10)	Efectos adversos del SNC; alto riesgo de mortalidad (7). Los datos sugieren que el control de la frecuencia cardíaca produce mejor balance riesgo-beneficio que el control del ritmo en la mayoría de los adultos mayores (10)	Monitorear efectos sobre el SNC, función cardiovascular y función renal (7). Evitar los antiarrítmicos como primera línea de tratamiento de la fibrilación atrial (10).	Beta bloqueantes, verapamilo, diltiazem, amiodarona, implantación de desfibrilador (7)
C01BC Antiarrítmicos de clase IC	C01BC03	Propafenona ^{a,b} (9,10)	Efecto pro-arritmogénico, puede liderar bloqueo aurículo-ventricular, demora de la conducción intraventricular, efectos colaterales neurotóxicos y gastrointestinales (9). Los datos sugieren que el control de la frecuencia cardíaca produce mejor balance riesgo-beneficio que el control del ritmo en la mayoría de los adultos mayores (10).	Evitar los antiarrítmicos como primera línea de tratamiento de la fibrilación atrial (10).	Para cardioversión: amiodarona; para control de la frecuencia: beta-bloqueantes, verapamil, diltiazem, digitoxina (9).

	C01BC04	Flecainida ^{a,b} (7,9,10)	Alto riesgo de efectos adversos en general (7). Pro-arritmogénico, puede liderar arritmias ventriculares, fibrilación ventricular, paro cardíaco (9). Los datos sugieren que el control de la frecuencia cardíaca produce mejor balance riesgo-beneficio que el control del ritmo en la mayoría de los adultos mayores (10).	Monitorear efectos sobre el SNC (vértigo, confusión), función cardiovascular y función renal (7). Evitar los antiarrítmicos como primera línea de tratamiento de la fibrilación atrial (10).	Beta bloqueantes, amiodarona (7). Para cardioversión: amiodarona; para control de la frecuencia: beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, digitoxina (9).
C01BD Antiarrítmicos de clase III	C01BD01	Amiodarona ^{a,b} (3,8,10)	Riesgo de producir prolongación del intervalo QT y "torsades de pontes" (3,8,10). Asociada con enfermedad tiroidea y desordenes pulmonares (10). Escasa eficacia en ancianos (3,8).	Evitar los antiarrítmicos como primera línea de tratamiento de la fibrilación atrial (10).	Otro antiarrítmicos clase III (8).
C02 Antihipertensivos					
C02A Agentes antiadrenérgicos de acción central					
C02AB Metildopa	C02AB01/02	Metildopa ^{a,b} (2,3,4,7,8,9,10)	Alto riesgo de hipotensión ortostática (4,7,9,10), bradicardia (3,4,7,8,10), sedación (4,7,9), depresión (3,8) síncope (4).	Monitorear la función cardiovascular (7). Evitar siempre ya que existen alternativas más seguras (8). No utilizar de rutina para el tratamiento de la hipertensión (10)	Otro antihipertensivo (4,7), excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4)
C02AC Agonistas del receptor de imidazolidina	C02AC01	Clonidina ^{a,b} (3,4,7,8,9,10)	Alto riesgo de efectos adversos sobre el SNC (3,4,7,8,9,10); puede producir bradicardia (9,10), hipotensión ortostática (3,4,8,9,10), sedación (4,7), síncope (4), alteración cognitiva (7,9).	Utilizar una dosis inicial baja (mitad de la habitual) y aumentarla monitoreando la función cardiovascular y los efectos sobre el SNC (7). Evitar como antihipertensivo de primera línea (10)	Otro antihipertensivo (4,7,8), excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4), inhibidores de ECA, bloqueantes AT1, diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes, antagonistas de calcio (7)

	C02AC06	Rilmenidina (4)	Los ancianos son más susceptibles a hipotensión, bradicardia, síncope, sedación (4).		Otro antihipertensivo, excepto los de acción central y bloqueantes de canales de calcio de acción corta (4)
C02C Agentes antiadrenérgicos de acción periférica					
C02CA Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos	C02CA04	Doxazosina ^b (3,7,8,10)	Riesgo de hipotensión (3,7,8,10), sequedad de boca (3,7,8), problemas urinarios (3,7,8), efectos sobre el SNC (vértigo, somnolencia), enfermedad cerebrovascular y cardiovascular (7).	Monitorear la función cardiovascular, los efectos en la micción y sobre el SNC (7). No recomendado como tratamiento de rutina para hipertensión, hay alternativas con superior perfil riesgo-beneficio (10).	Otro antihipertensivo (7,8); ej.inhibidores de ECA, bloqueantes AT1, diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes, antagonistas de calcio (7).
C04 Vasodilatadores periféricos					
C04A Vasodilatadores periféricos					
C04AA Derivados del 2-amino-1-feniletanol	C04AA01	Isoxsuprina ^{a,b} (3,10)	Escasa eficacia (3,10).	Evitar (10).	
C04AD Derivados de la purina	C04AD03	Pentoxifilina (1,7,8,9)	No hay prueba de eficacia (7,9). Inefectivo para demencia (1,8). Perfil riesgo-beneficio desfavorable (1,7,8). Incrementa el riesgo de presión ortostática y caídas (9).	Discontinuar (1,8).	Para demencia tipo Alzheimer: inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantine (7).
C04AE Alcaloides del ergot	C04AE01	Dihidroergotoxina (2,3,7,8,9,10)	No se ha demostrado que sea efectivo en las dosis estudiadas (2,3,8,10). Perfil riesgo-beneficio desfavorable (7). La vasoconstricción puede inducir angina pectoris, hipertensión, glaucoma, deficiencia renal y hepática, retención urinaria, calambres (9).	Estar atento a los efectos adversos específicos, controlar la función cardiovascular (7). Evitar cualquier uso (8,10).	Otra droga antimigrañosa (8).
	C04AE02	Nicergolina (7,9)	No hay pruebas de eficacia, desfavorable perfil riesgo-beneficio. (7). Inefectivo para la demencia, incrementa el riesgo de presión ortostática y caídas (9).	Suspender la terapia (9).	Para demencia tipo Alzheimer: inhibidores de la acetilcolinesterasa, memantine (7).

	C04AE04	Dihidroergocristina (9)	La vasoconstricción puede inducir angina pectoris, hipertensión, glaucoma, disfunción renal y hepática, retención urinaria, calambres (9).		
C07 Agentes beta-bloqueantes					
C07A Agentes beta-bloqueantes					
C07AA Agentes beta- bloqueantes no selectivos	C07AA07	Sotalol ^b (6,7,9,10)	Riesgo de arritmia, poco registro de seguridad (6). Beta-bloqueante con efecto antiarrítmico adicional (7,9). Puede inducir "Torsades de pointes" o taquicardia y/o fibrilación ventricular, prolongación del intervalo QT y acumulación en pacientes con insuficiencia renal (9).	Monitorear la función cardiovascular, renal y pulmonar; comenzar con 1/2 ó 1/3 de la dosis típica y aumentar lentamente (7).	Beta-bloqueante cardiosselectivo (metoprolol, bisoprolol, carvedilol); amiodarona o propafenona para la arritmia (7). Otro beta-bloqueante excepto atenolol (9).
C08 Bloqueantes de canales de calcio					
C08C Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares					
C08CA Derivados de la dihidropiridina	C08CA05	Nifedipina ^{a,b} (3,4,7,8,9,10)	De acción corta: riesgo de hipotensión (3,4,8,9,10), infarto de miocardio (4,7,10), constipación (3,8), muerte (7).	Evitar nifedipina de acción corta (3,4,7,8,9,10). Monitorear la función cardiovascular y el edema periférico (7).	Otro antihipertensivo (4,7) excepto los de acción central y reserpina (4). Ej. inhibidores de ECA, bloqueantes AT1, diuréticos (tiazidas), beta bloqueantes, antagonistas de calcio (7).
G. SISTEMA GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES					
G03 Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital.					
G03B Andrógenos					
G03BA Derivados del (4) 3-oxoandrosterono	G03BA03	Testosterona ^{a,b} (10)	Riesgo de problemas cardíacos, contraindicado en hombres con cáncer de próstata (10).	Evitar excepto en casos de hipogonadismo severo (10).	

G03C Estrógenos					
G03CA/CB Estrógenos naturales y semisintéticos /sintéticos, monodrogas	G03CA-G03CB	Estrógenos ^{a,b} (3,8,10)	Evidencia de potencial carcinogénico (cáncer de mama y endometrial) y ausencia de efecto cardioprotector (3,8,10) y de protección cognitiva en ancianas (10).	Evitar el uso tópico y los parches; es aceptable la formulación en crema de estrógenos en bajas dosis para uso vaginal (10). Evitar el uso oral (8).	Estrógenos con progestágenos (8).
G03D Progestágenos.					
G03DB. Derivados del pregnadieno	G03DB02	Megestrol ^{a,b} (10)	Mínimo efecto en el peso, riesgo incrementado de eventos trombóticos y posibilidad de muerte en adultos mayores (10).	Evitar (10).	
G03F Progestágenos y estrógenos en combinación.					
G03FA/B Progestágenos y estrógenos, combinados /preparados secuenciales	G03FA-G03FB	Estrógenos con progestágenos ^{a,b} (10)	Evidencia de potencial carcinogénico (cáncer de mama y endometrial); ausencia de efecto cardioprotector y de protección cognitiva en ancianas (10).	Evitar el uso tópico y los parches; es aceptable la formulación en crema de estrógenos en bajas dosis para uso vaginal (10).	
G04B Otros productos de uso urológico, incluidos antiespasmódicos					
	G04BD04	Oxibutinina ^{a,b} (2,3,4,5,7,8,9)	Efectos adversos anticolinérgicos (2,3,4,7,9), sedación, debilidad (3). La efectividad en dosis tolerada por los ancianos es cuestionable (2,3). Cambios en el ECG (QT prolongado) (7). Delirio, alteración cognitiva, obstrucción gastrointestinal (9).	Evitar, de ser posible (4). Evitar todos los antiespasmódicos de uso urológico que tengan efectos antimuscarínicos (5). Monitorear posibles efectos anticolinérgicos, función del SNC, ECG (7). Evitar oxibutinina de liberación rápida (9).	Trospio (4,7,9) u otra droga con menos actividad anticolinérgica (4). Tratamiento no farmacológico (ejercicios pélvicos, terapia física y de comportamiento) (7)

G04BD Antiespasmódicos urinarios	G04BD07	Tolterodina ^b (4,7,9)	Efectos adversos anticolinérgicos (4,7,9). Cambios en el ECG (QT prolongado) (7). Delirio, alteración cognitiva, obstrucción gastrointestinal (9).	Evitar, de ser posible (4). Evitar tolterodina de liberación rápida (7,9). Monitorear posibles efectos anticolinérgicos, función del SNC, ECG (7).	Trospio (4,7,9) u otra droga con menos actividad anticolinérgica (4). Tratamiento no farmacológico (ejercicios pélvicos, terapia física y de comportamiento) (7).
	G04BD08	Solifenacina (4,7)	Efectos adversos anticolinérgicos (4,7). Cambios en el ECG (QT prolongado) (7).	Evitar, de ser posible (4). Monitorear posibles efectos anticolinérgicos, función del SNC, ECG (7).	Trospio (4,7) u otra droga con menos actividad anticolinérgica (4). Tratamiento no farmacológico (ejercicios pélvicos, terapia física y de comportamiento) (7).
G04C Drogas usadas en la hiperplasia benigna de próstata					
G04CA Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos	G04CA03	Terazosina ^{a,b} (7,10)	Hipotensión (7,10), boca seca, incontinencia urinaria, efectos a nivel del SNC: vértigo, somnolencia; alto riesgo de enfermedad cerebrovascular y cardiovascular (7)	Evitar el uso como agente antihipertensivo (7,10)	
H. PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCLUYENDO HORMONAS SEXUALES					
H01 Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos					
H01A Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos					
H01AC Somatotropina y análogos	H01AC	Somatotropina y análogos ^b (10)	Los efectos sobre la composición corporal son pequeños y se asocian con edema, artralgia, síndrome del tunel carpiano, ginecomastia, alteración de la glucosa en ayunas (10).	Evitar, exepcto como reemplazo hormonal después de quitar la glándula pituitaria (10).	

J. ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO					
J01 Antibacterianos para uso sistémico					
J01X Otros antibacterianos					
J01XE Derivados del nitrofurano	J01XE01	Nitrofurantoína ^{a,b} (3,7,10)	Riesgo de daño renal (3). Riesgo de toxicidad pulmonar (10). Desfavorable perfil riesgo-beneficio particularmente con el uso prolongado (efectos colaterales pulmonares, daño hepático) (7). Falta de eficacia en pacientes con clearance de creatinina < 60 ml/min debido a concentración inadecuada de la droga en orina (10).	Evitar ya que existen alternativas más seguras (3,10). Monitorear la función renal, pulmonar y hepática (7).	Otros antibióticos (cefalosporinas, cotrimoxazol, trimetoprima) (7).
M. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO					
M01 Productos antiinflamatorios y antirreumáticos					
M01A Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos				Evitar o usar con antagonistas H ₂ , misoprostol o inhibidores de la bomba de protones (5).	Alloperidol en caso de gota (5).
	M01AB01	Indometacina ^{a,b} (1,2,3,4,7,8,9,10)	Efectos adversos sobre el SNC (1,2,3,4,7,8,9,10). Alto riesgo de hemorragia GI, ulceración o perforación (1,7,9,10), retención de agua y sales (1), insuficiencia renal, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca (3,9).	Administrar concomitantemente con un protector gástrico, hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar lo más posible la duración del tratamiento. (7). Evitar el uso concomitante de dos o más AINEs porque no aumenta la eficacia pero sí el riesgo de efectos adversos (4). Evitar siempre (10).	Para la gota usar alloperidol o dosis intermitentes de AINEs (1,8). Acetaminofeno (7,9), AINE mas débil (ibuprofeno), opioide (tramadol, codeína) (7). Otro AINE (4,8) exceptuando fenilbutazona e indometacina (4). Metamizol, hidromorfina (9).

M01AB Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AB05	Diclofenac ^{a,b} (9,10)	Alto riesgo de sangrado GI (9,10), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (9), ulceración, perforación (10).	Evitar el uso crónico a menos que otra alternativa no sea efectiva, en dicho caso usar protección gástrica (inhibidores de la bomba de protones, misoprostol) (10).	Acetaminofeno, metamizol, hidromorfina (9).
	M01AB11	Acemetacina (7,9)	Alto riesgo de hemorragia GI, ulceración o perforación (7,9), insuficiencia renal, hipertensión arterial, insuficiencia hepática (9).	Administrar concomitantemente con un protector gástrico, hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar lo más posible la duración del tratamiento (7)	Acetaminofeno, AINE mas débil (ibuprofeno), opioide (tramadol, codeína) (7)
	M01AB15	Ketorolac (1,3,8,10)	Alto riesgo de sangrado GI (1,3,8,10), úlcera, perforación (10).	Evitar el uso prolongado (1,3). Evitar siempre (10).	Terapia no farmacológica o acetaminofeno, codeína ú otro AINE (1,8).
M01AC Oxicanes	M01AC01	Piroxicam (1,3,7,8,9,10)	Muy alto riesgo de sangrado del tracto GI alto (1,3,7,8,9,10), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (3,8,9), úlcera, perforación (7,10).	Evitar el uso prolongado (1,3,8,10). Administrar concomitantemente con un protector gástrico (7,10), hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar lo más posible la duración del tratamiento (7).	Terapia no farmacológica (1,8) o acetaminofeno (1,7,8,9), codeína (1,7,8) u otro opioide (tramadol) (7). Un AINE más débil (1,7) ej. ibuprofeno (7). Metamizol (9).

	M01AC06	Meloxicam ^b (7,9,10)	Alto riesgo de hemorragia GI (7,9,10), ulceración o perforación que puede ser fatal (7,10), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (9).	Evitar el uso crónico (10). Administrar con un protector gástrico (7,10), hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar la duración del tratamiento (7).	Acetaminofeno (7,9), AINE mas débil (ibuprofeno), opioide (tramadol, codeína) (7). Metamizol (9).
M01AE Derivados del ácido propiónico	M01AE01	Ibuprofeno ^{a,b} (9,10)	Alto riesgo de sangrado GI (9,10), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (9), úlcera, perforación (10).	Evitar el uso crónico a menos que otra alternativa no sea efectiva, en ese caso usar protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones, misoprostol) (10).	Acetaminofeno, metamizol (9).
	M01AE02	Naproxeno ^{a,b} (3,8,9,10)	Alto riesgo de sangrado GI (3,8,9,10), hipertensión arterial, insuficiencia hepática, insuficiencia renal (3,8,9), úlcera, perforación (10).	Evitar el uso prolongado (1,3,8,10), o administrar concomitantemente con un protector gástrico (inhibidor de la bomba de protones, misoprostol) para reducir aunque no eliminar el riesgo (10).	Terapia no farmacológica, otro AINE, codeína (8), acetaminofeno (8,9), metamizol (9).
M01AE Derivados del ácido propiónico	M01AE03	Ketoprofeno (7,9,10)	Alto riesgo de hemorragia GI (7,9,10), ulceración o perforación que puede ser fatal (7,10), hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal (9).	Evitar el uso crónico (10). Administrar concomitantemente con un protector gástrico (7,10), hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar lo más posible la duración del tratamient (7).	Acetaminofeno, AINE mas débil (ibuprofeno), opioide (tramadol, codeína) (7).

M01AG Fenamatos	M01AG01/02	Ácido mefenámico/Acido tolfenámico (1,10)	Muy alto riesgo de sangrado del tracto GI alto (1,10), úlcera, perforación (10).	Evitar el uso prolongado (1,10), o administrar con un protector gástrico (inhibidor de la bomba de protones, misoprostol) (10).	Terapia no farmacológica o acetaminofeno o codeína u otro AINE (1).
M01AH Coxibs	M01AH01	Celecoxib ^b (9)	Alto riesgo de sangrado GI, hipertensión arterial, insuficiencia hepática, insuficiencia renal (9).		Acetaminofeno, metamizol (9).
	M01AH05	Etoricoxib (7)	Alto riesgo de hemorragia GI, ulceración o perforación que puede ser fatal; contraindicaciones cardiovasculares (7).	Administrar concomitantemente con un protector gástrico, hacer un seguimiento de las manifestaciones GI, monitorear la función renal y cardiovascular; acortar lo más posible la duración del tratamiento (7).	Acetaminofeno, AINE mas débil (ibuprofeno), opioide (tramadol, codeína) (7).
M01AX Otros agentes antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos	M01AX01	Nabumetona (10)	Alto riesgo de sangrado GI, úlcera, perforación (10).	Evitar el uso crónico a menos que otra alternativa no sea efectiva, en ese caso usar protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones, misoprostol) (10).	
M03 Relajantes musculares					
M03B Agentes relajantes musculares de acción central					
M03BA Esteres del ácido carbámico	M03BA02	Carisoprodol (2,3,6,8,10)	Efectos adversos anticolinérgicos (3,6,8,10), sedación, debilidad (3,10), riesgo de adicción (6), riesgo de fracturas (10).	Evitar (10).	Terapia no farmacológica, terapia física (8).
M03BB Derivados oxazólicos, tiazínicos y triazínicos	M03BB03	Clorzoxazona (2,3,8,10)	Efectos adversos anticolinérgicos (2,3,8,10), sedación, debilidad (3,10), riesgo de fracturas (10).	Evitar (10).	Terapia no farmacológica, terapia física (8).

M03BC Ésteres químicamente relacionados con antihistamínicos	M03BC01	Orfenadrina (mefenamina) (3,8,10)	Efectos adversos anticolinérgicos (3,8,10), sedación, riesgo de fracturas (10)	No administrar, hay alternativas más seguras (3). Evitar (10).	Como miorelajante: terapia no farmacológica, terapia física (8).
M03BX Otros agentes de acción central	M03BX01	Baclofeno (4,7,9)	Efectos sobre el SNC: amnesia, confusión, caídas (4,7), somnolencia (4). Delirio, dolor de cabeza, sedación (9).	Monitorear la función motora y cognitiva (7).	Tiocolchicósido, mefenesín (4). Tolperisona, tizanidina, terapia física (7).
	M03BX08	Ciclobenzaprina (1,2,3,8,10)	Efectos adversos anticolinérgicos (2,3,8,10), sedación, debilidad (3,10). Somnolencia, agitación, desorientación (1).	Evitar (10).	Terapia no farmacológica (fisioterapia) (1,8).
N. SISTEMA NERVIOSO					
N02 Analgésicos					
N02A Opioides					
N02AB Derivados de la fenilpiperidina	N02AB02	Meperidina ^b (Petidina) (1,2,3,7,8,9,10)	Con el uso prolongado hay riesgo de caídas, fracturas, confusión, dependencia, síndrome de abstinencia (1). Confusión (2,3,7,8), caídas y fracturas, delirio (7). El principal metabolito, normeperidina, puede causar convulsiones, delirio, sedación y depresión respiratoria (9).	Comenzar con una baja dosis inicial, acortar la duración del tratamiento y hacer un seguimiento clínico de la función renal, cardiovascular y del SNC (7).	Tratamiento no farmacológico (1,3) o acetaminofeno (1,7,8), codeína (1,8), morfina (1,7,8), oxicodona, buprenorfina (7), AINE débil (7,8).
N02AC Derivados de la difenil-propilamina	N02AC04	Dextropropoxifeno ^{a,b} (propoxifeno) (2,3,6)	Más tóxico que otros analgésicos similares (6).	Evitar sólo o combinado ya que ofrece pocas ventajas analgésicas que paracetamol y tiene los efectos adversos de los narcóticos (2,3).	Acetaminofeno (3).

N02AE Derivados de la oripavina	N02AE01	Buprenorfina ^b (9)	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación, delirio, náusea, constipación (con el uso prolongado) (9).		
N02AX Otros opioides	N02AX02	Tramadol ^{a,b} (9)	Baja el umbral convulsivo, puede producir delirio, vómito, vértigo, constipación (9).		Metamizol (=dipirona), acetaminofeno (9).
N02B Otros analgésicos y antipiréticos					
N02BA Ácido salicílico y derivados	N02BA01	Ácido acetilsalicílico ^{a,b} (5,9,10)	Alto riesgo de sangrado GI (9,10), úlcera, perforación (10).	No utilizar dosis > 150 mg/día (5). Evitar el uso crónico de dosis > 325 mg/día a menos que otra alternativa no sea efectiva, en ese caso usar protección gástrica (inhibidor de la bomba de protones, misoprostol) (10).	Como indicación analgésica: metamizol, acetaminofeno (9).
N02C Preparados antimigrañosos					
N02CA Alkaloides del ergot	N02CA02	Ergotamina ^b (7)	Perfil riesgo-beneficio desfavorable (7).	Estar atento a los efectos adversos específicos, controlar la función cardiovascular (7).	Para la migraña: triptanos (sumatriptan) (7).
N03 Antiepilépticos					
N03A Antiepilépticos					
N03AA Barbitúricos y derivados	N03AA02	Fenobarbital ^a (7,9,10)	Sedación, excitación paradójica (7). Alto riesgo de alteración cognitiva y de memoria, sedación, somnolencia, irritabilidad, diskinesia, ataxia, depresión respiratoria (9). Riesgo de sobredosis aún a dosis bajas (10).	Utilizar la menor dosis posible hasta alcanzar la mitad de la dosis usual y realizar monitoreo terapéutico y clínico debido a la ocurrencia potencial de efectos adversos (7).	Otra droga antiepiléptica: lamotrigina, ácido valproico, levetiracetam, gabapentina (7).

N03AB Derivados de la hidantoína	N03AB02	Fenitoina ^{a,b} (difenilhidantoína) (9)	Depresión del SNC, delirio, ataxia, temblores, anemia, osteomalacia (9).		Levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina, ácido valproico (9).
N03AE Derivados de la benzodiazepina	N03AE01	Clonazepam ^{a,b} (9,10)	Delirio, depresión, amnesia, ataxia (9). BZD de vida media larga: los ancianos tienen sensibilidad incrementada a las BZD con alto riesgo de problemas cognitivos, delirio, caídas, fracturas y accidentes vehiculares (10).	Evitar para el tratamiento de insomnio, agitación y delirio (10).	Levetiracetam, lamotrigina, carbamazepina, ácido valproico (9).
N04 Antiparkinsonianos					
N04A Agentes anticolinérgicos					
N04AA Aminas terciarias	N04AA01	Trihexifenidilo ^{a,b} (10)	Antiparkinsoniano con efecto anticolinérgico (10).	No se recomienda para la prevención de síntomas extrapiramidales; para la enfermedad de parkinson hay alternativas más efectivas (10).	
	N04AA02	Biperideno ^{a,b} (9)	Efectos adversos anticolinérgicos: agitación, delirio, retención urinaria, alteración cognitiva (9).		L-dopa (9).
N04B Agentes dopaminérgicos					
N04BC Agonistas dopaminérgicos	N04BC04	Ropinirol ^b (9)	Alto potencial de alucinaciones y delirio (9).		L-dopa (9).
	N04BC05	Pramipexol ^b (9)	Alto potencial de alucinaciones y delirio (9).		L-dopa (9).
	N04BC06	Cabergolina ^b (9)	Alto potencial de alucinaciones y delirio, riesgo de fibrosis de válvula cardíaca (9).		L-dopa (9).
	N04BC09	Rotigotina (9)	Alto potencial de alucinaciones y delirio (9).		L-dopa (9).

N05 Psicolépticos					
N05A Antipsicóticos					
N05AA Fenotiazinas con cadena lateral alifática	N05AA01	Clorpromazina ^{a,b} (4,6,10)	Efectos adversos anticolinérgicos (4,6) y extrapiramidales (6) Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos (ej, risperidona) (4).
	N05AA02	Levomepromazina ^{a,b} (4,6,7,9)	Efectos anticolinérgicos (4,7,9) y extrapiramidales, parkinsonismo, hipotonía, sedación (7,9). Riesgo de caídas, incremento de mortalidad en pacientes demenciados (7).	Monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (risperidona) (4,7), haloperidol en psicosis aguda a bajas dosis y durante poco tiempo de ser posible (7).
N05AB Fenotiazinas con estructura piperazínica	N05AB03	Perfenazina (4,7,9,10)	Efectos anticolinérgicos (4,7,9) y extrapiramidales, parkinsonismo, hipotonía, sedación (7,9). Riesgo de caídas, incremento de mortalidad en pacientes demenciados (7,10).	Monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (ej,risperidona) (4,7,9), haloperidol en psicosis aguda a bajas dosis y durante poco tiempo de ser posible (7).
	N05AB06	Trifluoperazina ^{a,b} (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
	N05AC01	Periciazina (Propericiazina) (4)	Efectos adversos anticolinérgicos (4).		Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos (ej, risperidona) (4).

N05AC Fenotiazinas con estructura piperidínica	N05AC02	Tioridazina (3,7,8,10)	Efectos anticolinérgicos y extrapiramidales (3,7,8), parkinsonismo, hipotonía, sedación, riesgo de caídas (7), de accidente cerebrovascular y mortalidad en pacientes demenciados (10).	Evitar (3,8,10). Monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (risperidona), haloperidol en psicosis aguda a bajas dosis y durante poco tiempo de ser posible (7).
	N05AC04	Pipotiazina (4)	Efectos adversos anticolinérgicos (4).		Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos (ej, risperidona) (4).
N05AD Derivados de la butirofenona	N05AD01	Haloperidol ^{a,b} (7,9,10)	Efectos anticolinérgicos (4,7,9) y extrapiramidales, parkinsonismo, hipotonía, sedación (7,9). Riesgo de caídas, incremento de mortalidad en pacientes demenciados (7,10).	Evitar dosis que superen los 2 mg, monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (ej: risperidona) (4,7).
N05AE Derivados del indol	N05AE04	Ziprasidona (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
N05AG Derivados de la difenil- butilpiperidina	N05AG02	Pimozida (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		

N05AH Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	N05AH02	Clozapina ^{a,b} (7,9,10)	Incrementa el riesgo de agranulocitosis (7,9) y miocarditis (7). Alto riesgo de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).	Monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular, la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (risperidona), haloperidol en psicosis aguda a bajas dosis y durante poco tiempo de ser posible (7).
	N05AH03	Olanzapina ^b (7,9,10)	Efectos colaterales extrapiramidales (7,9) y anticolinérgicos, sedación y problemas cognitivos especialmente con altas dosis (9). Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).	Evitar dosis que superen los 10 mg. Monitorear la función neurológica y cognitiva, la función cardiovascular, la historia de caídas y la aparición de efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos (7).	Neurolépticos atípicos con favorable perfil riesgo/beneficio (risperidona), haloperidol en psicosis aguda a bajas dosis y durante poco tiempo de ser posible (7).
	N05AH04	Quetiapina (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
	N05AH05	Asenapina (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
N05AX Otros antipsicóticos	N05AX08	Risperidona ^{a,b} (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
	N05AX12	Aripiprazol (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		
	N05AX13	Paliperidona (10)	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia (10).		

N05B Ansiolíticos (1,5)			Las benzodiazepinas de larga vida media pueden causar caídas, fracturas, confusión, dependencia y síndrome de abstinencia (1).		BZD de vida media corta o terapia no farmacológica; en caso de demencia utilizar haloperidol o loxapina (1).
	N05BA01	Diazepam ^{a,b} (2,3,4,5,6,7,8,9,10)	Larga vida media: sedación prolongada, incremento del riesgo de caídas y fracturas (2,3,4,7,8,9,10). Riesgo de problemas cognitivos (7,9,10), depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9).	Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos, administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7). Evitar las BZD para tratar insomnio, agitación, delirio (10).	Terapia no farmacológica (8). BZD de acción corta o intermedia (3,4,7,8,9) en dosis $\leq 1/2$ de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9), alprazolam, lorazepam, midazolam (8). Antidepresivos sedantes (ej:mirtazapina) o neurolepticois de baja potencia (7).
	N05BA02	Clordiazepóxido (2,3,4,5,7,8,9,10)	Larga vida media: sedación prolongada, incremento del riesgo de caídas y fracturas (2,3,4,7,8,9,10). Riesgo de problemas cognitivos (7,9,10), depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9).	Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7). Evitar las BZD para tratar insomnio, agitación, delirio (10).	Terapia no farmacológica (8). BZD de acción corta o intermedia (3,4,7,8,9) en dosis $\leq 1/2$ de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9), alprazolam, lorazepam, midazolam (8). Antidepresivos sedantes (ej:mirtazapina) o neurolepticois de baja potencia (7).

**N05BA Derivados
de la
benzodiazepina**

N05BA04	Oxazepam (2,3,6,7,8,9,10)	Los ancianos tienen sensibilidad incrementada a las BZD (2,3,8,10). Riesgo de problemas cognitivos, delirio, caídas, fracturas y accidentes vehiculares (7,10).	La dosis diaria no debe superar los 60 mg (2,3,7,8). Dosis \leq 30 mg/día (6), monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos (7). Evitar para el tratamiento de insomnio, agitación o delirio (10).	Valeriana, antidepresivos sedantes (mirtazapina, mianserina, trazodona), zolpidem (\leq 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia (7). Para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7,8).
N05BA05	Clorazepato dipotásico (3,4,5,7,9,10)	Larga vida media: sedación prolongada, incremento del riesgo de caídas y fracturas (3,4,7,9,10). Riesgo de problemas cognitivos (7,9,10), depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9)	Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7). Evitar para tratar insomnio, agitación o delirio (10)	BZD de acción corta o intermedia (3,4,7,9) en dosis \leq 1/2 de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9). Antidepresivos sedantes (ej:mirtazapina) o neurolépticos de baja potencia (7)
N05BA06	Lorazepam ^{a,b} (2,3,7,8,9,10)	Los ancianos tienen sensibilidad incrementada a las BZD (3,8,10). Riesgo de problemas cognitivos, delirio, caídas, fracturas y accidentes vehiculares (7,10).	La dosis diaria no debe superar los 3 mg (2,3,8). Utilizar dosis \leq 2mg/día monitoreando la posible ocurrencia de efectos adversos (7). Evitar para tratar insomnio, agitación o delirio (10).	Valeriana, zolpidem (\leq 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia (7). Para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7,8).
N05BA08	Bromazepam ^b (4,7,9)	Larga vida media (7). Vida media \geq 20 hs (4). Somnolencia, riesgo de caídas y fracturas (4,7,9). Problemas cognitivos, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9).	Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7).	BZD de acción corta o intermedia (4,7) en dosis \leq 1/2 de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9).

	N05BA09	Clobazam (4,7,9)	Larga vida media (7). Vida media ≥ 20 hs (4). Somnolencia, riesgo de caídas y fracturas (4,7,9). Problemas cognitivos, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9).	Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7).	BZD de acción corta o intermedia (4,7) en dosis $\leq 1/2$ de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9). Antidepresivos sedantes (ej: mirtazapina) o neurolépticos de baja potencia (7).
	N05BA12	Alprazolam ^b (2,3,7,8,10)	Los ancianos tienen sensibilidad incrementada a las BZD (3). Riesgo de problemas cognitivos, delirio, caídas, fracturas y accidentes vehiculares (7,10).	La dosis diaria no debe superar los 2 mg (2,3,8). Utilizar una dosis inferior a la mitad de la usual, durante corto tiempo y monitoreando la posible ocurrencia de efectos adversos (7). Evitar para el tratamiento del insomnio, agitación y delirio (10).	Valeriana, zolpidem (≤ 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia (7). Para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7,8).
N05BB Derivados del difenilmetano	N05BB01	Hidroxizina ^{a,b} (2,3,4,6,7,8,9,10)	Efectos anticolinérgicos (3,4,6,7,8,9,10), alteración cognitiva, cambios en el ecocardiograma (7,9), sedación prolongada (4,6), mareos (4).	Hacer ecocardiograma y monitorear la función del SNC y la ocurrencia de efectos anticolinérgicos (7).	Antihistamínico no anticolinérgico, (3,4,7,8), cetirizina, desloratadina, loratadina (4,7).
N05C Hipnóticos y sedantes					
N05CA Barbitúricos, solos	N05CA01	Pentobarbital (1,2,3,8,10)	Alto riesgo de caídas, fracturas, confusión, dependencia, tolerancia, síndrome de abstinencia (1,2,3,8,10), sobredosis aún a dosis bajas (10).	Utilizar los barbitúricos sólo para controlar las convulsiones (8). Evitar (10).	Para el insomnio: terapia no farmacológica o bajas dosis de una BZD de vida media corta (1,8).
	N05CA19	Tiopental ^{a,b} (8)	Altamente adictivo y causa más efectos adversos en los ancianos que la mayoría de los hipnóticos y sedantes (8).	Utilizar los barbitúricos sólo para controlar las convulsiones (8).	Para el insomnio: terapia no farmacológica o bajas dosis de una BZD de vida media corta (lorazepam, alprazolam, midazolam) (8).

N05CD Derivados de la benzodiazepina	N05CD03	Flunitrazepam (4,6,7,9)	Larga vida media (7). Vida media ≥ 20 hs (4). Somnolencia, riesgo de caídas y fracturas (4,7,9). Problemas cognitivos, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación irritabilidad, alucinaciones, psicosis) (7,9).	De utilizarse monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7).	BZD de acción corta o intermedia (4,7) en dosis $\leq 1/2$ de la dosis en jóvenes (4), ej: zolpidem, zopiclona, zaleplon (7,9). Antidepresivos sedantes (ej: mirtazapina) o neurolépticos de baja potencia (7).
N05CF Drogas relacionadas con la benzodiazepina	N05CF01	Zopiclona (6,7)	Riesgo de caídas y quebradura de cadera, tiempo de reacción demorado, reacciones psiquiátricas (agitación, irritabilidad, alucinaciones, psicosis), problemas cognitivos (7).	Evitar dosis $> 7,5$ mg/día (6). La dosis diaria no debe superar los 3,75 mg, monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos, administrar una dosis inferior a la mitad de la usual y durante corto tiempo (7).	Valeriana, antidepresivos sedantes (mirtazapina, mianserina, trazodona), zolpidem (≤ 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia; para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7).
	N05CF02	Zolpidem ^b (2,7,10)	Riesgo de alteración cognitiva, caídas y quebradura de cadera (7,10), largo tiempo de reacción, reacciones psiquiátricas (agitación, irritabilidad, alucinaciones, psicosis), problemas cognitivos (7).	La dosis diaria no debe superar los 5 mg (2,7), monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos (7). Evitar el uso crónico (> 90 días) (10).	Valeriana, antidepresivos sedantes (mirtazapina, mianserina, trazodona), zolpidem (≤ 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia; para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7).
	N05CF03	Zaleplon (7,10)	Riesgo de alteración cognitiva, caídas y quebradura de cadera (7,10), largo tiempo de reacción, reacciones psiquiátricas (agitación, irritabilidad, alucinaciones, psicosis), problemas cognitivos (7).	La dosis diaria no debe superar los 5 mg, monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos (7). Evitar el uso crónico (> 90 días) (10).	Valeriana, antidepresivos sedantes (mirtazapina, mianserina, trazodona), zolpidem (≤ 5 mg/día), neurolépticos de baja potencia; para trastornos del sueño: tratamiento no farmacológico (7).
	N05CF04	Eszopiclona (10)	Riesgo de alteración cognitiva, delirio, caídas, fracturas (10).	Evitar el uso crónico (> 90 días) (10).	

N06 Psicoanalépticos					
N06A Antidepresivos					
N06AA Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	N06AA02	Imipramina ^{a,b} (1,4,5,7,8,10)	Antidepresivo tricíclico con metabolitos activos, en pacientes con historia de hipotensión puede agravarla y producir caídas (1,10). Potentes propiedades anticolinérgicas y sedativas (1,4,7,8,10). Alteración cognitiva, riesgo de caídas (7).	Comenzar con la mitad de la dosis usual e incrementar lentamente, atendiendo al riesgo de intoxicación, tendencia al suicidio y aparición de efectos adversos anticolinérgicos; hacer ecocardiograma (7). Evitar (10).	Antidepresivos tricíclicos sin metabolitos activos (1) o agentes inhibidores de la recaptación de serotonina (1,4,7,8), sertralina, citalopram (7). Mirtazapina, trazodona o tratamiento no farmacológico (7).
	N06AA04	Clomipramina ^{a,b} (4,5,6,7,9,10)	Efectos anticolinérgicos periféricos y centrales, déficit cognitivo, riesgo de caídas (4,7,10), arritmia (9), hipotensión ortostática (10).	Comenzar con la mitad de la dosis usual e incrementar lentamente, atendiendo al riesgo de intoxicación, tendencia al suicidio y aparición de efectos adversos anticolinérgicos; hacer ecocardiograma (7). Evitar (10).	Agentes inhibidores de la recaptación de serotonina (4,7,9) ej: sertralina, citalopram (7). Mirtazapina (7,9), trazodona o tratamiento no farmacológico (7).
	N06AA09	Amitriptilina ^{a,b} (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)	Antidepresivo tricíclico con metabolitos activos, en pacientes con historia de hipotensión puede agravarla y producir caídas (1,10). Potentes propiedades anticolinérgicas y sedativas (1,2,3,7,8,10). Alteración cognitiva, riesgo de caídas (7), arritmia (9).	Comenzar con la mitad de la dosis usual e incrementar lentamente, atendiendo al riesgo de intoxicación, tendencia al suicidio y aparición de efectos adversos anticolinérgicos; hacer ecocardiograma (7). Evitar (8,10).	Antidepresivos tricíclicos sin metabolitos activos o agentes inhibidores de la recaptación de serotonina (1,8). Nortriptilina, venlafaxina, duloxetina, fluoxetina (8).

N06AB Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB03	Fluoxetina ^{a,b} (3,7,8)	Larga vida media y riesgo de producir estimulación excesiva del SNC, insomnio, agitación (3,7,8), confusión, náuseas, mareos, hiponatremia (7).	Evitar el uso diario (3,8). Monitorear la función del SNC, la función renal y los electrolitos séricos (7).	Otro inhibidor de la recaptación de serotonina (7,8), ej: sertralina, citalopram (7). Trazadona, mirtazapina o tratamiento no farmacológico (7).
N06AF Inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa	N06AF04	Tranilcipromina ^{a,b} (7)	Inhibidor irreversible de la MAO: crisis hipertensiva, hemorragia cerebral, hipertermia maligna (7).	Monitorear la función cardiovascular y la ocurrencia de efectos adversos (7).	Tratamiento no farmacológico o inhibidor de la recaptación de serotonina (excepto fluoxetina) (7).
N06B Psicoestimulantes y nootrópicos					
N06BA Agentes simpaticomiméticos de acción central	N06BA04	Metilfenidato ^a (1,8)	Puede causar agitación, estimulación del SNC y convulsiones (1,8).		Para la depresión puede usarse un inhibidor de la recaptación de serotonina o un antidepresivo tricíclico de vida media corta y sin metabolitos activos (1,8).
N06BX Otros psicoestimulantes y nootrópicos	N06BX03	Piracetam (7,9)	No hay pruebas de eficacia, desfavorable perfil riesgo-beneficio. (7,9). Hipotensión ortostática, caídas (9).		
N06D Drogas contra la demencia					
N06DX Otras drogas contra la demencia	N06DX02	Ginkgo biloba (9)	Eficacia no probada. Incrementa el riesgo de presión ortostática y caídas (9).		

R. SISTEMA RESPIRATORIO**R03 Agentes contra enfermedades obstructivos de las vías respiratorias****R03D Otros agentes contra enfermedades obstructivos de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico**

R03DA Xantinas	R03DA04	Teofilina ^{a,b} (6,9)	Riesgo de arritmias, no está documentado efectos en EPOC (6). Riesgo de fibrilación atrial, arritmia cardíaca, taquicardia, convulsiones, insomnio, irritabilidad, vomitos y diarrea dependiendo de la dosis (9).		Glucocorticoides o drogas beta-simpaticomiméticas por vía inhalatoria (9).
-----------------------	----------------	--------------------------------	---	--	--

R06 Antihistamínicos para uso sistémico**R06A Antihistamínicos para uso sistémico**

R06AA Aminoalquil éteres	R06AA02	Difenhidramina ^{a,b} (2,3,5,7,8,9,10)	Fuertemente anticolinérgico (2,3,5,7,8,9,10), puede causar confusión y sedación (2,3,7), cambios en el ecocardiograma (7,9).	No emplear como hipnótico; para el tratamiento de reacciones alérgicas usar las dosis más bajas posibles (2,3). Evitar el uso prolongado de los antihistamínicos de 1º generación (5). Hacer ecocardiogram, monitorear la función del SNC, y la ocurrencia de efectos anticolinérgicos (7).	Para reacciones alérgicas: antihistamínico no anticolinérgico (3,7,8), cetirizina, desloratadina, loratadina (7).
	R06AA09	Doxilamina (4,7,10)	Efectos anticolinérgicos (4,7,10), sedación, mareos (4), alteración cognitiva, cambios en el ecocardiograma (7).	Hacer ecocardiograma, monitorear la función del SNC y la ocurrencia de efectos anticolinérgicos (7).	Cetirizina, desloratadina, loratadina (4,7).
	R06AB01	Bromfeniramina (4,10)	Efectos anticolinérgicos (4,10).		
	R06AB02	Dexclorfeniramina ^b (3,4,6,10)	Efectos anticolinérgicos (3,4,6,10), sedación prolongada (4,6), mareos (4).		Para reacciones alérgicas: antihistamínico no anticolinérgico (3), cetirizina, desloratadina, loratadina (4).

R06AB Alquilaminas sustituidas	R06AB03	Dimetindeno (7)	Efectos anticolinérgicos, alteración cognitiva, cambios en el ecocardiograma (7).	Hacer ecocardiograma, monitorear la función del SNC y la ocurrencia de efectos anticolinérgicos (7).	Antihistamínico no anticolinérgico, cetirizina, desloratadina, loratadina (7).
	R06AB04	Clorfeniramina ^{a,b} (2,3,5,7,8,9,10)	Efectos anticolinérgicos (2,3,5,7,8,9,10), alteración cognitiva, cambios en el ecocardiograma (7).	Evitar el uso prolongado de los antihistamínicos de 1º generación (5). Hacer ecocardiograma, monitorear la función del SNC y la ocurrencia de efectos anticolinérgicos (7).	Para reacciones alérgicas: antihistamínico no anticolinérgico (3,8), Cetirizina, desloratadina, loratadina (7).
R06AD Derivados de la fenotiazina	R06AD02	Prometazina ^{a,b} (2,3,4,5,6,8,10)	Efectos anticolinérgicos (2,3,4,5,6,8,10), sedación, mareos (4,6).	Evitar el uso prolongado de los antihistamínicos de 1º generación (5).	Para reacciones alérgicas: antihistamínico no anticolinérgico (3,8), Cetirizina, desloratadina, loratadina (4).
	R06AD07	Mequitazina (4)	Efectos anticolinérgico, sedación, mareos (4).		Cetirizina, desloratadina, loratadina (4).
	R06AD08	Carbinoxamina ^b (4,10)	Efectos anticolinérgico (4,10), sedación, mareos (4).		Cetirizina, desloratadina, loratadina (4).
R06AX Otros antihistamínicos para uso sistémico	R06AX02	Ciproheptadina (2,3,4,8,10)	Efectos anticolinérgicos (2,3,4,8,10), sedación, mareos (4).		Para reacciones alérgicas: antihistamínico no anticolinérgico (3,8), cetirizina, desloratadina, loratadina (4).

SNC: Sistema Nervioso Central, ECA: Enzima Convertidora de Angiotensina, AT1: Receptor de la Angiotensina II del tipo 1, ECG: Ecocardiograma, GI: Gastrointestinal, AINE: Analgésico Anti-Inflamatorio No Esteroideo.

Ingredientes Farmacéuticos Activos incluidos en: a. FTN (Formulario Terapéutico Nacional), b. FTC (Formulario Terapéutico CONAMED)

1. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. (1997) Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J.* 156:385–391
2. Beers MH. (1997) Explicit criteria for determining potentially inappropriate medications use by the elderly. *Arch Intern Med.* 157:1531–1536
3. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Ross Maclean J, Beers MH. (2003) Updating the Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults- Results of a US Consensus Panel of Experts. *Arch Intern Med.* 163:2716-2724.
4. Laroche ML, Charmes JP, Merle L. (2007) Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 63:725–731
5. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. (2008) STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 46:72-83.
6. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J. (2009) The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. *Scand J Prim Health Care.* 27:153-159.
7. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. (2010) Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch Arztebl Int.* 107: 543–551
8. Kim D, Heo SI, Lee SH. (2010) Development of a List of Potentially Inappropriate Drugs for the Korean Elderly Using the Delphi Method. *Healthc Inform Res.* 16(4):231-252
9. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Dückelmann-Hofer C, Fischer P, Rabady S, Iglseder B. (2012) Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr.* 124:160-169
10. AGS, (2012) American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 60: 616-631

Rosario, 7 de Agosto de 2014

Estimado Dr.

S _____ / _____ D

De mi mayor consideración,

Me dirijo a Ud. a los efectos de invitarlo a participar en un proyecto de investigación radicado en la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad Nacional de Rosario titulado " MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS PARA USO EN ADULTOS MAYORES: LISTA DESARROLLADA MEDIANTE LA APLICACIÓN DEL MÉTODO DELPHI ".

Este proyecto de carácter interdisciplinario se realiza desde el Área de Salud Pública y forma parte del trabajo de tesis de la doctorando Prof. Marta Marzi de la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas en la que me desempeño como Secretaria Académica. Al mismo tiempo comparto la dirección de la mencionada tesis con la Dra. Nora Quaglia.

Resumen de la problemática a tratar:

El incremento de la edad del individuo está asociado con cambios en el organismo que pueden afectar la distribución, el metabolismo y la excreción de las drogas, razón por la que los adultos mayores constituyen una población susceptible de sufrir eventos adversos a drogas (ADEs, acrónimo de Adverse Drug Events) tales como inmovilidad, confusión, caídas, fracturas, constipación y depresión, entre otros. Se ha reportado que los ADEs ocurren en un 5% a 35% de los ancianos y producen al menos el 12% de las admisiones hospitalarias (Gurwitz JH y col.2003, Gray SL y col.1999). El riesgo de ADEs está fuertemente asociado con el uso de drogas específicas y con el incremento del número de medicamentos administrados (Gray SL y col.1999, Cannon KT y col.2006).

Los medicamentos cuyo riesgo de efentos adversos excede las expectativas de beneficios clínicos, existiendo alternativas más efectivas y seguras, son llamados medicamentos potencialmente inapropiados (PIM, acrónimo de Potentially Inappropriate Medications) (Fick

DM y col.2008). Entre el 14% y el 66% de los ancianos consumidores de fármacos tiene prescripto al menos un PIM (O`Mahony D, Gallagher PF. 2008, Rossi Varallo F y col.2011).

Desde hace dos décadas la comunidad científica está trabajando para determinar cuáles son los medicamentos cuyo uso debería evitarse en los adultos mayores por ser potencialmente inapropiados. Las revisiones sistemáticas de literatura basada en la evidencia es una forma de encarar el problema, pero el número de ensayos clínicos controlados en los pacientes añosos es limitado.

La búsqueda del consenso de un panel de profesionales con respecto a los medicamentos que podrían ser inapropiados en ancianos es un recurso útil para desarrollar criterios fiables y explícitos cuando se carece de información clínica precisa. Este método, conocido con el nombre de "Delphi", consiste en una consulta a un grupo de expertos en forma individual por medio de la iteración sucesiva de un cuestionario. Cada iteración o ronda se retroalimenta de los resultados de la ronda anterior a fin de poner de manifiesto convergencias de opiniones y generar eventuales consensos (Dalkey N y col. 1969).

Luego de lo expuesto, la propuesta es invitarlo a que forme parte del panel de expertos que se necesita para consensuar la lista de medicamentos potencialmente inapropiados (PIM) utilizando el método DELPHI.

En el archivo adjunto tendrá acceso a mayores detalles y si su respuesta fuera afirmativa le haré (haremos) llegar la encuesta *a través de este medio*. Desde ya, y esperando poder contar con su colaboración como miembro del panel, le agradezco en nombre del grupo de trabajo.

Como Profesora del Área de Salud Pública y docente de Bioética de las carreras de la facultad es de nuestro interés colaborar en fijar políticas públicas y poder generar cambios en el vademécum que rijan la calidad de vida de nuestros adultos mayores. En este sentido es la propuesta que le hacemos para que podamos lograr juntos el objetivo.

Saludos cordiales,

Dra. Miryam Pires

PD. Le solicito confirme recepción de este e mail independientemente de su potencial colaboración porque debemos contar con número mínimo de miembros en el panel que nos permita obtener resultados estadísticamente confiables.

Su respuesta deberá ser enviada a la siguiente dirección de e mail:
paneldeexpertos@fbioyf.unr.edu.ar

Rosário, 15 de Agosto de 2014

Estimado Dr.....

Iniciamos la primera ronda Delphi, en la que usted evaluará cada medicamento propuesto según la escala Likert que se describe en el archivo "1 - Instructivo".

Además del archivo "Instructivo", a usted deberán haberle llegado los siguientes:

"2 - Encuesta"

"3 - Lista PIM preliminar"

"4 - Domperidona"

Le adjunto también el archivo "5 -Información adicional" que le enviara en nuestro primer contacto cuando se le solicitó su participación en el panel de expertos. En él se resume la metodología utilizada para el desarrollo de la "Lista PIM preliminar" y las bases del método Delphi.

Por favor, lea atentamente el "Instructivo" y antes de completar la encuesta (o simultáneamente) lea la "Lista PIM preliminar".

Le agradeceré confirme recepción de este mail.

Saludos cordiales

Prof. Marta Marzi

Instructivo

El objetivo de este trabajo es generar una lista consensuada de medicamentos potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores, *independiente del diagnóstico o condición clínica del paciente*.

La “Encuesta” consiste en completar la Tabla en Excel, en la que se han listado los medicamentos de la “Lista PIM preliminar”. Por cada fármaco propuesto hay un espacio que deberá completar con su valoración según la escala Likert . Encontrará también tres espacios adicionales para que usted registre sus observaciones, alternativas terapéuticas y recomendaciones/precauciones, si lo considera conveniente. Puede agrandar libremente el tamaño de las filas o columnas.

ESCALA LIKERT

A. Muy de acuerdo.

B. De acuerdo.

C. Neutral.

D. En desacuerdo.

E. Totalmente en desacuerdo

Para completar el espacio “VALORACIÓN según escala Likert” utilizará alguna de las letras (A, B, C, D, E), que según sus conocimientos, experiencia y la información brindada en la “Lista PIM preliminar”, responda a la siguiente afirmación:

MEDICAMENTO POTENCIALMENTE INAPROPIADO para uso en adultos mayores independiente del diagnóstico o condición clínica del paciente.

A continuación detallo cada una de las valoraciones de la escala

A. Muy de acuerdo. El uso de este medicamento debe evitarse pues hay alternativas terapéuticas más seguras.

A.4. Instructivo para completar la Encuesta de la 1ª Ronda Delphi

- B. De acuerdo. Debería evitarse pero no hay alternativas terapéuticas más seguras. Sugiero administrarlo con precaución.
- C. Neutral. No tengo opinión sobre este medicamento.
- D. En desacuerdo. El riesgo de uso en ancianos es comparable con el riesgo en adultos jóvenes.
- E. Totalmente en desacuerdo. Medicamento con alto margen de seguridad.

Si su valoración fue “A”, registre alternativas terapéuticas más seguras en el casillero asignado para ese fin.

Si su valoración fue “B”, sugiera precauciones a tener en cuenta por el médico prescriptor o el paciente.

Como último medicamento se incluyó domperidona, fármaco que no se comercializa en algunos países debido a su potencial proarrítmico y que no se menciona en las listas PIM consultadas. Para su valoración consulte una reciente revisión sistemática (Marzi M y col) llevada a cabo en el contexto de esta línea de investigación, actualmente enviada a publicar y que se le adjunta como archivo “5 – Domperidona”.

Finalmente, encontrará en la Tabla en Excel, espacio para sus propuestas de medicamentos potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores. Estos medicamentos, así como aquellos en los que no se haya logrado consenso de los panelistas, serán enviados en la segunda ronda Delphi.

Recuerde que una de las características principales del método Delphi es el anonimato entre los panelistas. No comparta la encuesta con colegas pues podrían formar parte del panel. Su respuesta no debe ser discutida previamente con ninguno de los participantes para evitar sesgos en el análisis de las devoluciones.

Encuesta de la 1º Ronda Delphi

MEDICAMENTO O GRUPO DE MEDICAMENTOS		VALORACIÓN según escala Likert	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA (si su valoración fue A)	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN (si su valoración fue B)	OBSERVACIONES
A02BA02	Cimetidina ^b (3,4,8)				
A03BA03	Hiosciamina (2,3,8,10)				
A03BA04	Belladona, alcaloides totales (2,3,8,10)				
A03BB01	Butilescopolamina ^{a,b} (butilbromuro de hioscina)](10)				
A03FA02	Metoclopramida ^{a,b} (10)				
A06AA02	Prafina líquida ^{a,b} (aceite mineral, vaselina líquida) (3,7,9,10)				
A06AA03	Docusato sódico (4)				
A06AB02	Bisacodilo ^{a,b} (3,4,8,9)				
A06AB05	Aceite de ricino (Aceite de castor) (3,4)				
A06AB06	Glicósidos de Senna ^a (Senosides) (4)				
A06AB07	Cáscara Sagrada (3,4,8)				
A06AB08	Picosulfato sódico ^{a,b} (4)				
A10BB01	Glibenclamida ^{a,b} (Gliburida) (5,9,10)				
A10BB02	Clorpropamida (2,3,5,8,10)				
A10BB07	Glipizida ^{a,b} (4)				
B01AC05	Ticlopidina ^b (2,3,4,7,8,9,10)				
B01AC07	Dipiridamol (1,2,3,5,8,10)				
B01AC22	Prasugrel (7)				
B03AA07	Sulfato ferroso ^{a,b} (2,3,8)				

C01AA05	Digoxina ^{a,b} (2,3,4,7,8,9,10)				
C01BA01	Quinidina ^{a,b} (7,10)				
C01BC03	Propafenona ^{a,b} (9,10)				
C01BC04	Flecainida ^{a,b} (7,9,10)				
C01BD01	Amiodarona ^{a,b} (3,8,10)				
C02AB01/ 02	Metildopa ^{a,b} (2,3,4,7,8,9,10)				
C02AC01	Clonidina ^{a,b} (3,4,7,8,9,10)				
C02AC06	Rilmenidina (4)				
C02CA04	Doxazosina ^b (3,7,8,10)				
C04AA01	Isoxsuprina ^{a,b} (3,10)				
C04AD03	Pentoxifilina (1,7,8,9)				
C04AE01	Dihidroergotoxina (2,3,7,8,9,10)				
C04AE02	Nicergolina (7,9)				
C04AE04	Dihidroergocristina (9)				
C07AA07	Sotalol ^b (6,7,9,10)				
C08CA05	Nifedipina ^{a,b} (3,4,7,8,9,10)				
G03BA03	Testosterona ^{a,b} (10)				
G03CA- G03CB	Estrógenos ^{a,b} (3,8,10)				
G03DB02	Megestrol ^{a,b} (10)				
G03FA- G03FB	Estrógenos con progestágenos ^{a,b} (10)				
G04BD04	Oxibutinina ^{a,b} (2,3,4,5,7,8,9)				
G04BD07	Tolterodina ^b (4,7,9)				
G04BD08	Solifenacina (4,7)				

G04CA03	Terazosina ^{a,b} (7,10)				
H01AC	Somatoropina y análogos ^b (10)				
J01XE01	Nitrofurantoína ^{a,b} (3,7,10)				
M01AB01	Indometacina ^{a,b} (1,2,3,4,7,8,9,10)				
M01AB05	Diclofenac ^{a,b} (9,10)				
M01AB11	Acemetacina (7,9)				
M01AB15	Ketorolac (1,3,8,10)				
M01AC01	Piroxicam (1,3,7,8,9,10)				
M01AC06	Meloxicam ^b (7,9,10)				
M01AE01	Ibuprofeno ^{a,b} (9,10)				
M01AE02	Naproxeno ^{a,b} (3,8,9,10)				
M01AE03	Ketoprofeno (7,9,10)				
M01AG01	Acido mefenámico (1,10)				
M01AG02	Ácido tolfenámico (1,10)				
M01AH01	Celecoxib ^b (9)				
M01AH05	Etoricoxib (7)				
M01AX01	Nabumetona (10)				
M03BA02	Carisoprodol (2,3,6,8,10)				
M03BB03	Clorzoxazona (2,3,8,10)				
M03BC01	Orfenadrina (mefenamina) (3,8,10)				
M03BX01	Baclofeno (4,7,9)				
M03BX08	Ciclobenzaprina (1,2,3,8,10)				

N02AB02	Meperidina ^b (Petidina) (1,2,3,7,8,9,10)				
N02AC04	Dextropropoxifeno ^{a,b} (propoxifeno) (2,3,6)				
N02AE01	Buprenorfina ^b (9)				
N02AX02	Tramadol ^{a,b} (9)				
N02BA01	Ácido acetilsalicílico ^{a,b} (5,9,10)				
N02CA02	Ergotamina ^b (7)				
N03AA02	Fenobarbital ^a (7,9,10)				
N03AB02	Fenitoina ^{a,b} (difenilhidantoina) (9)				
N03AE01	Clonazepam ^{a,b} (9,10)				
N04AA01	Trihexifenidilo ^{a,b} (10)				
N04AA02	Biperideno ^{a,b} (9)				
N04BC04	Ropinirol ^b (9)				
N04BC05	Pramipexol ^b (9)				
N04BC06	Cabergolina ^b (9)				
N04BC09	Rotigotina (9)				
N05AA01	Clorpromazina ^{a,b} (4,6,10)				
N05AA02	Levomepromazina ^{a,b} (4,6,7,9)				
N05AB03	Perfenazina (4,7,9,10)				
N05AB06	Trifluoperazina ^{a,b} (10)				
N05AC01	Periciazina (Propericiazina) (4)				
N05AC02	Tioridazina (3,7,8,10)				
N05AC04	Pipotiazina (4)				

N05AD01	Haloperidol ^{a,b} (7,9,10)				
N05AE04	Ziprasidona (10)				
N05AG02	Pimozida (10)				
N05AH02	Clozapina ^{a,b} (7,9,10)				
N05AH03	Olanzapina ^b (7,9,10)				
N05AH04	Quetiapina (10)				
N05AH05	Asenapina (10)				
N05AX08	Risperidona ^{a,b} (10)				
N05AX12	Aripiprazol (10)				
N05AX13	Paliperidona (10)				
N05BA01	Diazepam ^{a,b} (2,3,4,5,6,7,8,9,10)				
N05BA02	Clordiazepóxido (2,3,4,5,7,8,9,10)				
N05BA04	Oxazepam (2,3,6,7,8,9,10)				
N05BA05	Clorazepato dipotásico (3,4,5,7,9,10)				
N05BA06	Lorazepam ^{a,b} (2,3,7,8,9,10)				
N05BA08	Bromazepam ^b (4,7,9)				
N05BA09	Clobazam (4,7,9)				
N05BA12	Alprazolam ^b (2,3,7,8,10)				
N05BB01	Hidroxizina ^{a,b} (2,3,4,6,7,8,9,10)				
N05CA01	Pentobarbital (1,2,3,8,10)				
N05CA19	Tiopental ^{a,b} (8)				
N05CD03	Flunitrazepam (4,6,7,9)				
N05CF01	Zopiclona (6,7)				

N05CF02	Zolpidem ^b (2,7,10)				
N05CF03	Zaleplon (7,10)				
N05CF04	Eszopiclona (10)				
N06AA02	Imipramina ^{a,b} (1,4,5,7,8,10)				
N06AA04	Clomipramina ^{a,b} (4,5,6,7,9,10)				
N06AA09	Amitriptilina ^{a,b} (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)				
N06AB03	Fluoxetina ^{a,b} (3,7,8)				
N06AF04	Tranilcipromina ^{a,b} (7)				
N06BA04	Metilfenidato ^a (1,8)				
N06BX03	Piracetam (7,9)				
N06DX02	Ginkgo biloba (9)				
R03DA04	Teofilina ^{a,b} (6,9)				
R06AA02	Difenhidramina ^{a,b} (2,3,5,7,8,9,10)				
R06AA09	Doxilamina (4,7,10)				
R06AB01	Bromfeniramina (4,10)				
R06AB02	Dexclorfeniramina ^b				
R06AB03	Dimetindeno (7)				
R06AB04	Clorfeniramina ^{a,b} (2,3,5,7,8,9,10)				
R06AD02	Prometazina ^{a,b} (2,3,4,5,6,8,10)				
R06AD07	Mequitazina (4)				
R06AD08	Carbinoxamina ^b (4,10)				
R06AX02	Ciproheptadina (2,3,4,8,10)				

Medicamento propuesto por el grupo de investigación		VALORACIÓN según escala Likert	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA (si su valoración fue A)	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN (si su valoración fue B)	OBSERVACIONES
A03FA03	Domperidona ^{a,b} (11)				

Medicamento propuesto por el panelista	Justificación basada en su experiencia y/o referencias bibliográficas	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN	OBSERVACIONES

Rosario, 21 de Mayo de 2015

Estimado Dr.

Se han analizado las respuestas de la 1º Ronda Delphi que contenía 132 medicamentos para ser valorados según una escala Likert. El consenso de las opiniones de los panelistas fue testeado según tres diferentes criterios que contemplaban, por cada medicamento, la cantidad de panelistas que lo evaluaron, la frecuencia de respuestas de una misma categoría y la concordancia por pares. Se consideró alcanzado el consenso si los tres criterios eran satisfechos. Esto ocurrió con 73 medicamentos, quedando 59 para ser reevaluados en una 2º Ronda. Los panelistas han propuesto además 12 fármacos como potencialmente inapropiados para uso en adultos mayores.

La encuesta de la 2º Ronda Delphi será más sencilla que la anterior pues sólo deberá indicar con una letra (A, B, N) la valoración con la que acuerda. Tendrá la posibilidad de justificar su opinión si así lo desea.

Se adjunta el “Instructivo” en el que se especifican las valoraciones para esta 2º Ronda, la “Encuesta 1” que contiene los 59 medicamentos a reevaluar y la “Encuesta 2” con los medicamentos propuestos por los panelistas. Se reenvía además la *Lista PIM preliminar* en el archivo con el nombre “Anexo” por si no la conservara de la 1º Ronda y deseara revisar los fármacos propuestos en las listas PIM de otros países.

Gracias por su colaboración y dedicación. Su aporte será mencionado en el informe del trabajo final y en el artículo que está previsto publicar como resultado del mismo.

Cordialmente

Marta Marzi

Instructivo

Es nuestra intención proponer una lista de Medicamentos Potencialmente Inapropiados (PIM, acrónimo de Potentially Inappropriate Medications) en adultos mayores *independiente del diagnóstico o condición clínica del paciente*. En consecuencia, esta lista contendrá sólo aquellos medicamentos cuyo riesgo de efectos adversos excede las expectativas de beneficios clínicos *debido a cambios fisiológicos asociados a la edad que pueden afectar la acción del fármaco*. Por esta razón los medicamentos listados se deberán:

- Evitar siempre, pues existen alternativas más efectivas y seguras (Valoración **A** de la 1º Ronda Delphi).
- Administrar con precaución pues no existen actualmente, en el mercado farmacéutico argentino, alternativas más seguras (Valoración **B** de la 1º Ronda Delphi).

Puede haber fármacos que, sin ser tener un alto margen de seguridad, el riesgo de producir efectos adversos no se incrementa con la edad del paciente (El riesgo de uso en adultos mayores es comparable con el riesgo en adultos jóvenes: valoración **D** de la 1º Ronda), dichos fármacos *no serán incluidos en la lista PIM*.

Tampoco serán incluidos los medicamentos considerados con alto margen de seguridad (valoración E de la 1º Ronda).

Las valoraciones de esta 2º Ronda Delphi incluirán sólo tres categorías:

- A.** Evitar siempre pues existen alternativas más efectivas y seguras (es PIM en adultos mayores: debe constar en la lista).
- B.** Administrar con precaución pues no existen actualmente, en el mercado farmacéutico argentino, alternativas más seguras (es PIM en adultos mayores: debe constar en la lista).
- N.** No incluir en la lista PIM porque tiene alto margen de seguridad o porque el riesgo en adultos mayores es comparable con el riesgo en adultos jóvenes.

Si no tiene opinión sobre algún medicamento, indíquelo con la letra C.

La “Encuesta 1” consiste en completar la Tabla en Excel, en la que se han listado los medicamentos para los que no se logró el acuerdo de los panelistas. Por cada fármaco propuesto hay un espacio que deberá completar con su valoración. Encontrará también un espacio adicional para que registre sus observaciones si lo considera conveniente (alternativas terapéuticas, recomendaciones /precauciones). Puede agrandar libremente el tamaño de las filas o columnas.

La “Encuesta 2” contiene los fármacos que algunos miembros del panel han propuesto como PIM en adultos mayores, su justificación y las alternativas terapéuticas o recomendaciones de uso. Por favor, complétela utilizando la valoración arriba indicada y, de ser posible, en la columna destinada a “observaciones” registre las alternativas terapéuticas o las recomendaciones de uso si su valoración fue A o B respectivamente o simplemente explicita sus razones si su valoración fue N.

Encuesta 1

MEDICAMENTO O GRUPO DE MEDICAMENTOS		Valoración (A / B / N)	Observaciones (alternativas terapéuticas, recomendaciones / precauciones)
A03BB01	Butilescopolamina		
A06AA02	Parafina líquida		
A06AA03	Docusato sódico		
A06AB02	Bisacodilo		
A06AB06	Glicósidos de Senna		
A06AB07	Cáscara Sagrada		
A06AB08	Picosulfato sódico		
A10BB07	Glipizida		
B01AC07	Dipiridamol		
B03AA07	Sulfato ferroso		
C01BC04	Flecainida		
C02AB01/02	Metildopa		
C02AC01	Clonidina		
C02AC06	Rilmenidina		
C02CA04	Doxazosina		
C07AA07	Sotalol		
G03DB02	Megestrol		
G03FA-G03FB	Estrógenos con progestágenos		
G04BD08	Solifenacina		
G04CA03	Terazosina		
H01AC	Somatotropina y análogos		

J01XE01	Nitrofurantoína		
M01AB15	Ketorolac		
M01AC06	Meloxicam		
M01AE01	Ibuprofeno		
M01AE02	Naproxeno		
M01AE03	Ketoprofeno		
M01AG01	Ácido mefenámico		
M01AG02	Ácido tolfenámico		
M01AH01	Celecoxib		
M01AH05	Etoricoxib		
M01AX01	Nabumetona		
M03BX08	Ciclobenzaprina		
N02AE01	Buprenorfina		
N02AX02	Tramadol		
N03AA02	Fenobarbital		
N04BC04	Ropinirol		
N04BC05	Pramipexol		
N04BC06	Cabergolina		
N04BC09	Rotigotina		
N05AA02	Levomepromazina		
N05AD01	Haloperidol		
N05AE04	Ziprasidona		
N05AH02	Clozapina		

N05AH03	Olanzapina		
N05AH04	Quetiapina		
N05AH05	Asenapina		
N05AX12	Aripiprazol		
N05AX13	Paliperidona		
N05BA04	Oxazepam		
N05CA19	Tiopental		
N05CF03	Zaleplon		
N05CF04	Eszopiclona		
N06AA09	Amitriptilina		
N06AB03	Fluoxetina		
R06AA02	Difenhidramina		
R06AA09	Doxilamina		
R06AB01	Bromfeniramina		
A03FA03	Domperidona		

Encuesta 2

Medicamentos propuestos por los panelistas	Justificación	Alternativa terapéutica / Recomendación / Precaución	Valoración (A/B/N)	Observaciones (alternativa terapéutica, recomendación / precaución)
Carbamacepina	Trastornos en la marcha e hiponatremia.	Se pueden utilizar otros antiepilépticos como lamotrigina o levetiracetam, de mejor tolerancia en pacientes ancianos.		
Topiramato	Trastornos cognitivos (disminución de la fluencia verbal).			
Nortriptilina	Similar a Amitriptilina.	IRSS, IRNS (duales)		
Bifemelano	Falta de eficacia comprobada en trastornos cognitivos.	Según la etiología y el estado de la demencia administrar inhibidores de la colinesterasa y/o memantine.		
Citicolina				
Aniracetam				
Idebenona				
Inhibidores de la bomba de protones	Riesgo de diarreas por clostridium.	No usar dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas.		
Cinarizina	Falta de eficacia comprobada. Efectos extrapiramidales.	Usar betahistina		
Felodipina	Hipotensión, taquicardia, mareos.	Otros hipotensores		
Quinolonas	El riesgo de ruptura tendinosa y tendinitis es alto en los gerontes.	Usar solamente en caso de no haber otra alternativa válida por sensibilidad del germen.		
Metilbromuro de Homatropina	Los pacientes ancianos pueden presentar una mayor sensibilidad a los anticolinérgicos y una mayor incidencia de efectos adversos.	Utilizar sólo en espasmos severos y por muy corto tiempo.		

IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Selectivos; IRNS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina No selectivos.

APÉNDICE

Ingredientes Farmacéuticos Activos Potencialmente Inapropiados en Adultos Mayores

Lista de criterios explícitos desarrollada en la
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas
de la Universidad Nacional de Rosario

Lista IFAsPIAM-fcbyf.unr

INGREDIENTES FARMACÉUTICOS ACTIVOS POTENCIALMENTE INAPROPIADOS EN ADULTOS MAYORES

Clasificación ATC	Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA)	Valo- ra- ción	JUSTIFICACIÓN del desfavorable perfil beneficio/riesgo	ALTERNATIVA TERAPÉUTICA (en IFAs con valoración A)	RECOMENDACIÓN / PRECAUCIÓN (en IFAs con valoración B)
A. SISTEMA DIGESTIVO Y METABOLISMO					
A03 Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino.					
A03B Belladona y Derivados, monodrogas					
A03BA. Alcaloides de la Belladona, aminas terciarias	A03BA04	Belladona, alcaloides totales	A	Altamente anticolinérgico. Los adultos mayores pueden presentar mayor sensibilidad a los agentes anticolinérgicos y un incremento del riesgo de efectos adversos (sequedad bucal, constipación, retención urinaria, midriasis, taquicardia, somnolencia, agitación, confusión, delirio, alucinaciones).	Pinaverio (A03AX04).
A03BB. Alcaloides semisintéticos de la Belladona, compuestos de amonio cuaternario	A03BB01	Butilescopolamina (butilbromuro de hioscina)	B	Efectos adversos anticolinérgicos a nivel periférico (sequedad bucal, constipación, retención urinaria, midriasis, taquicardia).	Utilizar sólo en espasmos severos y por muy corto tiempo, monitoreando la posible ocurrencia de efectos adversos anticolinérgicos. Evitar en pacientes con glaucoma o con hipertropia prostática.
		Metilbromuro de Homatropina *	B		
A03F Propulsivos					
A03FA. Propulsivos	A03FA02	Metoclopramida	B	Efectos extrapiramidales y discinesia tardía.	Administrar la dosis efectiva más baja y durante un corto período de tiempo.
	A03FA03	Domperidona *	B	Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca.	Administrar con precaución, especialmente en pacientes que utilizan, en forma concomitante, otros agentes que prolongan el intervalo QT o que inhiben el CYP3A4. Utlizar dosis inferiores a 20 mg/día, por corto tiempo y con control electrolítico y electrocardigrafico.
A06 Laxantes					
A06A Laxantes					
A06AA. Suavizantes, emolientes	A06AA01	Parafina líquida	A	Efectos colaterales pulmonares si es aspirada. Hipocalcemia e hipokalemia. Exacerba la disfunción intestinal.	Laxantes osmóticos (A06AD).
	A06AA02	Docusato sódico	A	Exacerba la disfunción intestinal.	
A06AB. Laxantes de contacto	A06AB05	Aceite de ricino	A	Exacerba la disfunción intestinal.	Laxantes osmóticos (A06AD).
	A06AB06	Glicósidos de Senna (Senósidos)	A		
	A06AB07	Cáscara Sagrada	A		

A10 Drogas usadas en diabetes						
A10B Drogas hipoglucemiantes orales						
A10BB. Derivados de las sulfonilureas	A10BB01	Glibenclamida (Gliburida)	A	Riesgo de hipoglucemia prolongada.	Sulfonilurea de 2da generación (excepto glibenclamida) u otro agente hipoglucemiante.	
	A10BB02	Clorpropamida	A			
B. SANGRE Y ÓRGANOS HEMATOPOYÉTICOS						
B01 Agentes antitrombóticos						
B01A Agentes antitrombóticos.						
B01AC. Inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparina	B01AC05	Ticlopidina	A	Puede inducir leucopenia, trombocitopenia, anemia aplásica.	Clopidogrel (B01AC04). Ácido acetilsalicílico (B01AC06).	
	B01AC07	Dipiridamol	A	Eficacia incierta como preventivo de infarto. Riesgo de hipotensión ortostática.		
	B01AC22	Prasugrel	A	Alto riesgo de sangrado, especialmente en pacientes mayores de 75 años.		
C. SISTEMA CARDIOVASCULAR						
C01 Terapia cardíaca						
C01A Glucósidos cardíacos.						
C01AA.Glucósidos digitálicos	C01AA05	Digoxina	B	Alteración del ritmo cardíaco, náuseas, vómitos, somnolencia, disturbios visuales. La disminución del aclaramiento renal incrementa el riesgo de toxicidad.		La dosis diaria no debe superar los 0,125 mg. Para el ajuste de la dosis monitorear la función renal y la concentración plasmática de la droga (óptima: entre 0,5 y 1,2 ng/ml). Monitorear la función cardiovascular.
C01B Antiarrítmicos de clase I y III						
C01BA. Antiarrítmicos de clase IA	C01BA01	Quinidina	A	Prolongación del intervalo QT, alto riesgo de arritmia ventricular severa y muerte súbita cardíaca. Neurotoxicidad.	Cardioversión eléctrica. Agentes beta-bloqueantes selectivos (C07AB) o bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos cardíacos directos (C08D) [Ej Diltiazem, Verapamilo] pero no combinados pues hay riesgo de bloqueo cardíaco sintomático.	
C01BC. Antiarrítmicos de clase IC	C01BC03	Propafenona	A	Prolongación del intervalo QT, alto riesgo de arritmia ventricular severa y muerte súbita cardíaca. Efectos adversos gastrointestinales, hipotensión arterial, neurotoxicidad.		
	C01BC04	Flecainida	A	Prolongación del intervalo QT, alto riesgo de arritmia ventricular severa y muerte súbita cardíaca.		
C01BD. Antiarrítmicos de clase III	C01BD01	Amiodarona	B	Puede inducir prolongación del intervalo QT pero rara vez taquicardia ventricular polimórfica y fibrilación ventricular. Con dosis superiores a 200 mg/día aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar, hipo o hipertiroidismo.		Indicarla en taquicardia y en fibrilación ventricular recurrente y refractaria a otros fármacos. Controlar toxicidad tiroidea, pulmonar e interacciones farmacológicas.

C02 Antihipertensivos						
C02A Agentes antiadrenérgicos de acción central						
C02AB. Metildopa	C02AB01/02	Metildopa	A	Alto riesgo de hipotensión ortostática, bradicardia, sedación, depresión, síncope.	Otro antihipertensivo (excepto los de acción central): IECA (C09AA); ARA II (C09CA); bloqueanetes de canales de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada (C08CA. Ej: amlodipina).	
C02AC. Agonistas del receptor de imidazolidina	C02AC01	Clonidina	A			
	C02AC06	Rilmenidina	A			
C02C Agentes antiadrenérgicos de acción periférica						
C02CA. Antagonistas de receptores alfa-adrenérgicos	C02CA04	Doxazosina	A	Sequedad de boca, alteraciones de la micción, riesgo cardiovascular y a nivel del SNC (vértigo, somnolencia).	Otro antihipertensivo (excepto los de acción central): IECA (C09AA); ARA II (C09CA); bloqueanetes de canales de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada (C08CA. Ej: amlodipina).	
C04 Vasodilatadores periféricos						
C04A Vasodilatadores periféricos						
C04AA. Derivados del 2-amino-1-feniletanol	C04AA01	Isoxsuprina	A	No hay pruebas de eficacia. Induce taquicardia, palpitaciones, hipotensión, intolerancia gastrointestinal (náuseas, vomitos y diarrea).	Según la etiología y el estado de la demencia: inhibidores de la acetilcolinesterasa [Ej. donepecilo, galantamina (N06DA02/04)]; memantine (N06DX02)	
C04AD. Derivados de la purina	C04AD03	Pentoxifilina	A	No hay pruebas de eficacia. Incrementa el riesgo de hipotensión ortostática y caídas.		
C04AE. Alcaloides del ergot	C04AE01	Dihidroergotoxina	A	No hay pruebas de eficacia. Induce intolerancia gastrointestinal, hipotensión ortostática, erupciones exantemáticas.		
	C04AE02	Nicergolina	A			
	C04AE04	Dihidroergocristina	A			
C07 Agentes beta-bloqueantes						
C07A Agentes beta-bloqueantes						
C07AA. Agentes beta - bloqueantes no selectivos	C07AA07	Sotalol	A	Betabloqueante con efecto antiarrítmico adicional. Induce prolongación del intervalo QT, "Torsades de pointes", taquicardia y/o fibrilación ventricular.	Agentes beta-bloqueantes cardiosselectivos (C07AB. Ej: metoprolol, bisoprolol); agentes bloqueantes beta y alfa (C07AG. Ej: carvedilol).	
C08 Bloqueantes de canales de calcio						
C08C Bloqueantes selectivos de canales de calcio con efectos principalmente vasculares						
C08CA. Derivados de la dihidropiridina	C08CA05	Nifedipina	A	De rápida acción: riesgo de hipotensión, infarto de miocardio.	Otro bloqueante de canales de calcio dihidropiridínicos de acción prolongada (C08CA. Ej: amlodipina); IECA (C09AA); ARA II (C09CA).	

G. APARATO GENITOURINARIO Y HORMONAS SEXUALES						
G03 Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital.						
G03B Andrógenos						
G03BA. Derivados del (4) 3-oxoandrostenio	G03BA03	Testosterona	B	Aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares. Contraindicado en cancer de próstata .		Solo indicar en trastornos hipogonadales severos.
G03C Estrógenos						
G03CA/CB. Estrógenos naturales y semisintéticos /sintéticos, monodrogas	G03CA-G03CB	Estrógenos	B	Evidencia de potencial carcinogénico (cáncer de mama y endometrial), ausencia de efecto cardioprotector y de protección cognitiva.		Sólo uso local y en bajas dosis para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal y dispareunia.
G03D Progestágenos.						
G03DB. Derivados del pregnadieno	G03DB02	Megestrol	B	Mínimo efecto en el peso, riesgo incrementado de eventos trombóticos y mortalidad en adultos mayores.		Evitar, salvo indicaciones muy precisas [paliativo en cancer (L02AB01)].
G03F Progestágenos y estrógenos en combinación.						
G03FA/B. Progestágenos y estrógenos, combinados/ preparados secuenciales	G03FA-G03FB	Estrógenos con progestágenos	A	Evidencia de potencial carcinogénico (cáncer de mama y endometrial) y ausencia de efecto cardioprotector y de protección cognitiva en ancianas.	Para las tuforadas y el síndrome menopáusico: terapia no farmacológica. Para aumentar la densidad ósea: calcio, vitamina D. Para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal y dispareunia: estrógenos de uso local en bajas dosis.	
G04 Productos de uso urológico						
G04B Otros productos de uso urológico, incluidos antiespasmódicos						
G04BD. Antiespasmódicos urinarios	G04BD04	Oxibutinina	A	La efectividad en dosis tolerada por los ancianos es cuestionable. Sedación, debilidad, delirio, alteración cognitiva, obstrucción gastrointestinal. Prolongación del intervalo QT.	Tratamiento no farmacológico (ejercicios pélvicos, terapia física y de comportamiento) u otro fármaco con menor actividad antimuscarínica a nivel del SNC .	
	G04BD07	Tolterodina	B	Delirio, alteración cognitiva, obstrucción gastrointestinal. Prolongación del intervalo QT.		Evitar si es posible o administrar con control electrocardiográfico y monitoreando los efectos sobre el SNC. No utilizar en pacientes con deterioro cognitivo o con glaucoma de ángulo estrecho.
	G04BD08	Solifenacina	B			
G04C Drogas usadas en la hiperplasia benigna de próstata						
G04CA. Antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos	G04CA03	Terazosina	B	Induce sequedad de boca, incontinencia urinaria, hipotensión ortostática, taquicardia, somnolencia, mareos, vértigo.		Para hiperplasia prostática benigna y sólo si los síntomas son mal tolerados: iniciar el tratamiento con la dosis mínima y aumentarla lentamente monitoreando la frecuencia cardíaca. De observarse efectos adversos cardiovasculares se reomienda usar tamsulosina (G04CA02). No usar como antihipertensivo.

H. PREPARADOS HORMONALES SISTÉMICOS, EXCLUYENDO HORMONAS SEXUALES						
H01 Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos						
H01A Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis y sus análogos						
H01AC. Somatotropina y análogos	H01AC	Somatotropina y análogos	B	Los efectos sobre la composición corporal son pequeños y se asocia con edema, artralgia, síndrome del tunel carpiano, ginecomastia, alteración de la glucosa en ayunas.		Debe evitarse salvo terapia de reemplazo hormonal.
J. ANTIINFECCIOSOS EN GENERAL PARA USO SISTÉMICO						
J01 Antibacterianos para uso sistémico						
J01M Quinolonas antibacterianas						
J01MA/B. Fluoroquinolonas / Otras Quinolonas	J01MA/B	Quinolonas*	B	Alto riesgo de ruptura tendinosa y tendinitis. Hepatotoxicidad.		Usar solamente en caso de no haber otra alternativa válida por sensibilidad del germen.
J01X Otros antibacterianos						
J01XE. Derivados del nitrofurano	J01XE01	Nitrofurantoína	A	Riesgo de daño hepático y de toxicidad pulmonar (fibrosis, neumonitis intersticial).	Alternativas para infecciones urinarias según sensibilidad y resistencia: cefalosporinas (J01D), trimetoprima y sulfonamidas (J01E).	
M. SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO						
M01 Productos antiinflamatorios y antirreumáticos						
M01A Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos						
M01AB. Derivados del ácido acético y sustancias relacionadas	M01AB01	Indometacina	A	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal. Retención de agua, edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Efectos adversos a nivel de SNC (cefalea intensa, mareos, vértigo, obnubilación).	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
	M01AB05	Diclofenac	A	Retención de agua, edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal. Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
	M01AB11	Acemetacina	A			
	M01AB15	Ketorolac	B	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal.		Indicar solamente en situaciones de dolor severo (postquirúrgico). El tratamiento por vía oral no debe superar los 3 días, en dosis mínima y con protección gástrica [misoprostol (A02BB01) o agentes inhibidores de la bomba de protones (A02BC)].
M01AC. Oxicanes	M01AC01	Piroxicam	A	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal. Retención de agua, edema, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
	M01AC06	Meloxicam	A			

M01AE. Derivados del ácido propiónico	M01AE03	Ketoprofeno	B	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal. Hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal.		Sólo uso tópico.
M01AG. Fenamatos	M01AG01	Ácido mefenámico	A	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
	M01AG02	Ácido tolfenámico	A			
M01AH. Coxibs	M01AH01	Celecoxib	A	No se ha demostrado mayor eficacia que los AINEs clásicos. Puede inducir retención hidrosalina con edemas, hipertensión arterial, insuficiencia hepática y renal. La inhibición COX-2 y la disminución de la prostaciclina aumentan el riesgo cardiovascular de hipertensión, aterosclerosis y trombosis.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
	M01AH05	Etoricoxib	A			
M03 Relajantes musculares						
M03B Agentes relajantes musculares de acción central						
M03BA. Esteres del ácido carbámico	M03BA02	Carisoprodol	A	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación, debilidad, riesgo de caídas y fracturas. Riesgo de adicción.	Terapia no farmacológica, kinesio y fisioterapia. Electroestimulación percutánea de los nervios para el tratamiento del dolor por contractura.	
M03BB. Derivados oxazólicos, tiazínicos y triazínicos	M03BB03	Clorzoxazona	A			
M03BC. Ésteres químicamente relacionados con antihistamínicos	M03BC01	Orfenadrina (mefenamina)	A			
M03BX.Otros agentes de acción central	M03BX01	Baclofeno	B	Moderados efectos anticolinérgicos, sedación, cefaleas.		Monitorear la función motora y cognitiva. Evaluar periódicamente el resultado del tratamiento y su necesidad.
	M03BX08	Ciclobenzaprina	A	Efectos adversos anticolinérgicos, sedación, debilidad, riesgo de caídas y fracturas.	Terapia no farmacológica, kinesio y fisioterapia. Electroestimulación percutánea de los nervios para el tratamiento del dolor por contractura.	
N. SISTEMA NERVIOSO						
N02 Analgésicos						
N02A Opioides						
N02AB. Derivados de la fenilpiperidina	N02AB02	Meperidina (Petidina)	A	Confusión, dependencia, síndrome de abstinencia, delirio, convulsiones, sedación, riesgo de caídas y fracturas.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	

N02AC. Derivados de la difenil-propilamina	N02AC04	Dextropropoxifeno	A	Mareos, sedación, náuseas, vómitos, constipación, euforia, disforia, convulsiones, alucinaciones, depresión respiratoria.	Paracetamol (N02BE01), codeína (N02AA59), ibuprofeno [(M01AE01), por corto tiempo y con protección gástrica]	
N02AE. Derivados de la oripavina	N02AE01	Buprenorfina	B	Sedación, mareos, ansiedad, delirio, náuseas, constipación, boca seca.		Administrar sólo para el tratamiento de dolores moderados a severos que no responden adecuadamente a los analgésicos no-opioides.
N02AX. Otros opioides	N02AX02	Tramadol	B	Baja el umbral convulsivo. Delirio, vómitos, vértigo, constipación.		Debido a su fuerte efecto serotogénico, no debe combinarse con medicamentos que incrementan los niveles de serotonina, pues aumenta el riesgo de ocurrencia del síndrome serotoninérgico (alteraciones mentales, hiperactividad autonómica y trastornos neuromusculares).
N02B Otros analgésicos y antipiréticos						
N02BA. Ácido salicílico y derivados	N02BA01	Ácido acetilsalicílico	B	Alto riesgo de hemorragia, ulceración y perforación gastrointestinal.		En dosis bajas y con protección gástrica [misoprostol (A02BB01) o agentes inhibidores de la bomba de protones (A02BC)]. Evitar el uso crónico.
N02C Preparados antimigrañosos						
N02CA. Alcaloides del ergot	N02CA02	Ergotamina	A	Náuseas, vómitos, parestesias de las extremidades, dolores musculares, edemas periféricos, opresión precordial, taquicardia, bradicardia e hipertensión arterial.	Otros antimigrañosos. En pacientes sin antecedentes cardiovasculares: sumatriptan (N02CC01).	
N03 Antiepilépticos						
N03A Antiepilépticos						
N03AA. Barbitúricos y derivados	N03AA02	Fenobarbital	A	Alto riesgo de alteración cognitiva, excitación paradójica, sedación, somnolencia, irritabilidad, discinesia, ataxia, depresión respiratoria. Riesgo de sobredosis aún a dosis bajas.	Otro antiepiléptico [ac valproico (N03AG01), lamotrigina (N03AX09), gabapentina (N03AX12)].	
N03AB. Derivados de la hidantoína	N03AB02	Fenitoína (difenilhidantoina)	B	Depresión del SNC, delirio, ataxia, temblores, anemia, osteomalacia.		Comenzar con dosis bajas y monitorear la concentración plasmática para ajustar la dosis.
N03AE. Derivados de la benzodiazepina	N03AE01	Clonazepam	B	Alto riesgo de alteraciones cognitivos, delirio, caídas y fracturas.		En la dosis efectiva más baja y por no más de 4 semanas en trastornos de ansiedad severos o convulsiones refractarias.

N03AF. Derivados de la carboxamida	N03AF01	Carbamazepina*	B	Disminución de la densidad mineral ósea, incremento del riesgo de fracturas. Hiponatremia. Deterioro cognitivo. Trastornos en la marcha.		Administrar con precaución en pacientes con desequilibrios del medio interno (hiponatremia). Antiepilépticos como lamotrigina (N03AX09) y levetiracetam (N03AX14) han mostrado mejor tolerancia en pacientes añosos. Para dolor neuropático utilizar la dosis efectiva más baja.
N03AX. Otros antiepilépticos	N03AX11	Topiramato*	B	Trastornos congntivos y de conducta. Riesgo de nefrolitiasis y acidosis metabólica. Pérdida de apetito.		Administrar con precaución en pacientes con patología renal subyacente o con daño hepático moderado o severo. Antiepilépticos como lamotrigina (N03AX09) y levetiracetam (N03AX14) han mostrado mejor tolerancia en pacientes añosos. Como antimigrañoso utilizar la dosis efectiva más baja.
N04 Antiparkinsonianos						
N04A Agentes anticolinérgicos						
N04AA. Aminas terciarias	N04AA01	Trihexifenidilo	A	Antiparkinsoniano con actividad anticolinérgica central y periférica (agitación, delirio, deterioro cognitivo, retención urinaria, constipacion, sequedad de boca).	Para la enfermedad de parkinson: levodopa con inhibidores de la AADC (N04BA02) u otro agonista dopaminérgico (N04B) excepto cabergolina. Obsrvación: no utilizar para el control de síntomas extrapiramidales.	
	N04AA02	Biperideno	A			
N04B Agentes dopaminérgicos						
N04BC. Agonistas dopaminérgicos	N04BC06	Cabergolina	A	Alto potencial de alucinaciones y delirio; riesgo de fibrosis de válvula cardíaca.	Levodopa con inhibidores de la AADC (N04BA02) u otro agonista dopaminérgico (N04B).	
N05 Psicolépticos						
N05A Antipsicóticos						
N05AA. Fenotiazinas con cadena lateral alifática	N05AA01	Clorpromazina	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [ej. risperidona (N05AX08)].	
	N05AA02	Levomepromazina	B	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales, hipotonía, sedación. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Monitorear la función neurológica y cardiovascular (tensión arterial, ECG/intervalo QT).
N05AB. Fenotiazinas con estructura piperazínica	N05AB03	Perfenazina	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [ej. risperidona (N05AX08)].	
	N05AB06	Trifluoperazina	A			

N05AC. Fenotiazinas con estructura piperidínica	N05AC01	Periciazina	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [E]. risperidona (N05AX08)].	
	N05AC02	Tioridazina	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia. Prolongación del intervalo QT, alto riesgo de arritmia ventricular, torsades de pointes y muerte súbita cardíaca.		
	N05AC04	Pipotiazina	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		
N05AD. Derivados de la butirofenona	N05AD01	Haloperidol	B	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales, hipotonía, sedación. En dosis alta: riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Administrar la dosis efectiva más baja. Monitorear la función neurológica y cardiovascular.
N05AE. Derivados del indol	N05AE04	Ziprasidona	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia. Prolongación del intervalo QT, alto riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [E]. risperidona (N05AX08)].	
N05AG. Derivados de la difenil-butilpiperidina	N05AG02	Pimozida	A	Efectos adversos anticolinérgicos y extrapiramidales. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [E]. risperidona (N05AX08)].	
N05AH. Diazepinas, oxazepinas y tiazepinas	N05AH02	Clozapina	A	Agranulocitosis y miocarditis. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.	Antipsicóticos atípicos con menos efectos anticolinérgicos [E]. risperidona (N05AX08)].	
	N05AH03	Olanzapina	B	Efectos adversos extrapiramidales y anticolinérgicos, hipotonía, sedación. Con dosis alta se incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Administrar la dosis efectiva más baja. Monitorear la función neurológica y cardiovascular. Observación: no utilizar para control de agitación psicomotriz en ancianos demenciados.
	N05AH05	Asenapina	B	Efectos adversos extrapiramidales. Hipotensión ortostática, sedación, hipotonía, deterioro de la función cognitiva, prolongación del intervalo QT. Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Utilizar solamente en episodios psicóticos agudos. Monitorear la función neurológica y cardiovascular (hipotensión, ECG/intervalo QT).

N05AX. Otros antipsicóticos	N05AX08	Risperidona	B	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Administrar la dosis efectiva más baja.
	N05AX12	Aripiprazol	B	Riesgo incrementado de accidente cerebrovascular en personas con demencia.		Administrar la dosis efectiva más baja. Observación: no utilizar para el tratamiento de la agitación psicomotriz en adultos mayores con demencia.
	N05AX13	Paliperidona	B			
N05B Ansiolíticos						
N05BA. Derivados de la benzodiazepina	N05BA01	Diazepam	A	Deterioro cognitivo, sedación prolongada, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas (agitación, irritabilidad, delirio, alucinaciones, psicosis). Incremento del riesgo de caídas y fracturas.	Terapia no farmacologica o BZD de acción corta o intermedia por breves periodos de tiempo [(Ej. Lorazepam (N05BA06))].	
	N05BA02	Clordiazepóxido	A			
	N05BA04	Oxazepam	B	Deterioro cognitivo, reacciones alérgicas. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.		Administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo. Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos.
	N05BA05	Clorazepato dipotásico	A	Deterioro cognitivo, sedación prolongada, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.	Terapia no farmacologica o BZD de acción corta o intermedia por breves periodos de tiempo [(Ej. Lorazepam (N05BA06))].	
	N05BA06	Lorazepam	B	Deterioro cognitivo. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.		Administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo. Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos.
	N05BA08	Bromazepam	A	Deterioro cognitivo, sedación prolongada, depresión y reacciones psiquiátricas paradójicas. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.	Terapia no farmacologica o BZD de acción corta o intermedia por breves periodos de tiempo [(Ej. Lorazepam (N05BA06))].	
	N05BA09	Clobazam	A			
	N05BA12	Alprazolam	B	Deterioro cognitivo. Incremento del riesgo de caídas y fracturas.		Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos y administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo.
N05BB. Derivados del difenilmetano	N05BB01	Hidroxizina	A	Efectos anticolinérgicos; prolongación del intervalo QT.	Terapia no farmacologica o BZD de acción corta o intermedia por periodos de tiempo breves [(Ej. Lorazepam (N05BA06))].	

N05C Hipnóticos y sedantes						
N05CA. Barbitúricos, solos	N05CA01	Pentobarbital	A	Altamente adictivo. Riesgo de sobredosis aún a dosis bajas. Depresión respiratoria. Alteración cognitiva, reacciones psiquiátricas paradógicas (agitación, irritabilidad, alucinaciones, psicosis). Riesgo de caídas y fracturas.	Como sedante: terapia no farmacologica o BZD de acción corta o intermedia por breves períodos de tiempo [(Ej. Lorazepam (N05BA06))]. Como hipnótico, sustancias relacionadas con las BZD (N05CF), conforme a las recomendaciones de uso. Observación: el tiopental sólo admite uso como inductor de la anestesia (N01AF03).	
	N05CA19	Tiopental	A			
N05CD. Derivados de la benzodiazepina	N05CD03	Flunitrazepam	A	Alteración cognitiva, depresión, reacciones psiquiátricas paradógicas. Riesgo de caídas y fracturas.	Sustancias relacionadas con las BZD (N05CF), conforme a las recomendaciones de uso.	
N05CF. Drogas relacionadas con la benzodiazepina	N05CF01	Zopiclona	B	Alteración cognitiva, depresión, reacciones psiquiátricas paradógicas. Riesgo de caídas y fracturas.		Administrar una dosis inferior a la mitad de la usual en adultos jóvenes y durante corto tiempo. Monitorear la posible ocurrencia de efectos adversos.
	N05CF02	Zolpidem	B			
	N05CF03	Zaleplon	B			
	N05CF04	Eszopiclona	B			
N06 Psicoanalépticos						
N06A Antidepresivos						
N06AA. Inhibidores no selectivos de la recaptación de monoaminas	N06AA02	Imipramina	A	Potentes propiedades anticolinérgicas y sedantes. Alteración cognitiva. Hipotensión ortostática. Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca.	IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]; IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)].	
	N06AA04	Clomipramina	A			
	N06AA09	Amitriptilina	A			
	N06AA10	Nortriptilina*	A			
N06AB. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	N06AB03	Fluoxetina	A	Estimulación excesiva del SNC (insomnio, agitación, confusión, náuseas, mareos). Hiponatremia.	IRSS [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]; IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)].	
N06AF. Inhibidores no selectivos de la monoamino-oxidasa	N06AF04	Tranilcipromina	A	Crisis hipertensiva, hemorragia cerebral, hipertermia maligna.	IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]; IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)].	

N06AX. Otros antidepresivos	N06AX08	Bifemelano*	A	Falta de eficacia comprobada.	Como antidepresivo: IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]; IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)]. Para alteraciones cognitivas: memantine (N06DX01), inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ej. N06DA02/04:donepecilo, galantamina).	
N06B Psicoestimulantes y nootrópicos						
N06BA. Agentes simpaticomiméticos de acción central	N06BA04	Metilfenidato	A	Irritabilidad, insomnio, temblor, agitación psicomotriz, convulsiones.	Para la depresión: IRSS, excepto fluoxetina [Ej citalopram (N06AB04), escitalopram (N06AB10), sertralina (N06AB06)]; IRSN [Ej mirtazapina (N06AX11), venlafaxina (N06AX16)].	
N06BX. Otros psicoestimulantes y nootrópicos	N06BX03	Piracetam	A	Falta de eficacia comprobada.	Según la etiología y el estado de la demencia: memantine (N06DX01), inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ej. N06DA02/04: donepecilo, galantamina).	
	N06BX06	Citicolina*	A			
	N06BX11	Aniracetam*	A			
	N06BX13	Idebenona*	A			
N06D Drogas contra la demencia						
N06DX. Otras drogas contra la demencia	N06DX02	Ginkgo biloba	A	Falta de eficacia comprobada. Hipotensión ortostática. Riesgo de caídas y fracturas.	Según la etiología y el estado de la demencia: memantine (N06DX01), inhibidores de la acetilcolinesterasa (Ej. N06DA02/04:donepecilo, galantamina).	
N07 Otras drogas que actúan sobre el sistema nervioso						
N07C Preparados contra el vértigo						
N07CA. Preparados contra el vértigo	N07CA02	Cinarizina*	A	Falta de eficacia comprobada. Induce astenia, trastornos gastrointestinales, signos motores extrapiramidales y depresión psíquica.	Betahistina (N07CA01), con precaución en pacientes con úlcera péptica o asma bronquial.	

R. SISTEMA RESPIRATORIO						
R03 Agentes contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias						
R03D Otros agentes contra enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, inhalatorios para uso sistémico						
R03DA. Xantinas	R03DA04	Teofilina	B	Riesgo de arritmias. Eficacia controvertida en pacientes con EPOC.		Administrar con precaución monitoreando la función cardíaca.
R06 Antihistamínicos para uso sistémico						
R06A Antihistamínicos para uso sistémico						
R06AA. Aminoalquil éteres	R06AA02	Difenhidramina	A	Marcados efectos anticolinérgicos (sequedad bucal, constipación, retención urinaria, midriasis, taquicardia, somnolencia, agitación, confusión, delirio, alucinaciones). Prolongación del intervalo QT, riesgo de arritmia ventricular y muerte súbita cardíaca.	Para el tratamiento de alergias: antihistamínicos de 2da o 3era generación con bajo pasaje a SNC: cetirizina (R06AE07), loratadina (R06AX13), fexofenadina (R06AX26), desloratadina (R06AX27). Observaciones: no emplear como hipnótico.	
	R06AA08	Carbinoxamina	A			
	R06AA09	Doxilamina	A			
R06AB. Alquilaminas sustituidas	R06AB01	Bromfeniramina	A			
	R06AB02	Dexclorfeniramina	A			
	R06AB04	Clorfeniramina	A			
R06AD. Derivados de la fenotiazina	R06AD02	Prometazina	A			
	R06AD07	Mequitazina	A			
R06AX. Otros antihistamínicos para uso sistémico	R06AX02	Ciproheptadina	A			

IFA: Ingrediente Farmacéutico Activo; CYP: Citocromo P450; IECA: Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina; ARA II: Antagonista de los Receptores de Angiotensina II; SNC: Sistema Nervioso Central; AINEs: Anti Inflamatorios No Esteroideos; COX-2: Ciclooxygenasa 2; AADC: Descarboxilasa de aminoácidos aromáticos; ECG: Ecocardiograma; BZD: Benzodiazepina; IRSS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina Selectivos; IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina No selectivos.

*IFAs no incluidos en las listas PIM extranjeras

Valoración A: Evitar siempre pues existen alternativas terapéuticas más efectivas y seguras.

Valoración B: Administrar con precaución pues no existen actualmente, en el mercado farmacéutico argentino, alternativas terapéuticas más seguras.